

**血行再建の適応とならない慢性冠症候群患者に対する
アスピリンの有効性および安全性の検討**
Efficacy and safety of aspirin
in patients with chronic coronary syndromes
without revascularization
(ASA-IN study)

研究計画書

2022年4月24日 Ver 1.0
2022年6月27日 Ver1.1
2022年8月29日 Ver1.2
2023年3月23日 Ver1.3
2023年7月17日 Ver1.4
2023年10月9日 Ver1.5
2024年2月26日 Ver1.6
2024年4月1日 Ver1.7
2024年5月27日 Ver1.8
2024年10月28日 Ver1.9
2025年5月26日 Ver2.0
2025年8月25日 Ver2.1

本研究計画書は機密情報であり、本試験に参加する実施医療機関(研究責任医師、研究分担医師等を含む)、認定臨床研究審査委員会(必要に応じて効果安全性評価委員会、開発業務受託機関)等の試験関係者に対して提供されるものである。

本研究計画書は、被験者に対して本試験の内容を説明する場合を除き、研究責任(代表)医師の文書による同意なしに、いかなる第三者にも開示または本試験の目的以外に利用することはできない。

また、本試験は、「ヘルシンキ宣言(2013年改訂)」、「臨床研究法(平成29年4月14日公布)」および関連する法規、本研究計画書を遵守して実施する。

<プロトコル変更履歴>

2022年6月27日 Ver1.1

2022年8月29日 Ver1.2

2023年3月23日 Ver1.3

2023年7月17日 Ver1.4

2023年10月9日 Ver1.5

2024年2月26日 Ver1.6

2024年4月1日 Ver1.7

2024年5月27日 Ver1.8

2024年10月28日 Ver1.9

2025年5月26日 Ver2.0

2025年8月25日 Ver2.1

研究の概要

研究の目的: 冠動脈 CT または冠動脈造影で冠動脈 1 枝以上に内腔径狭窄 50%以上の冠動脈狭窄を有するが、冠動脈血行再建の適応とならない慢性冠症候群患者をアスピリン投与群、非投与群に無作為に割り付け、心血管イベント/出血性イベントの発生率を評価する。

研究対象者登録期間 : jRCT 初回公表日(2022 年 6 月 9 日)より目標イベント数(両群あわせて 520 件)が達成されるまで

研究対象者観察期間: 目標イベント数(両群あわせて 520 件)に達した時点において、最終登録患者の登録後 6 ヶ月時点まで

研究実施期間: jRCT 初回公表日(2022 年 6 月 9 日)～2030 年 3 月 31 日

目標症例数 : 2890 例 (主要評価項目が 520 件となるまで登録するイベントドリブン試験とする)

試験の種類: 介入/interventional

試験デザイン: 多施設無作為化オープンラベル比較試験/Multicenter Open-label Randomized Controlled Trial

保険外併用療養費: なし

臨床研究を実施する国: 日本/Japan

主たる選択基準:

冠動脈 CT または冠動脈造影で、冠動脈主要枝(major vessel)1 枝または主要分枝(major branch)1 枝以上に内径狭窄 50%以上の冠動脈病変を有するが冠動脈血行再建の適応とならない慢性冠症候群患者

Patients with chronic coronary syndromes who have $\geq 50\%$ diameter stenosis in one or more major coronary vessel/major branches, but are not eligible for revascularization

主たる除外基準:

急性冠症候群の既往/history of ACS

PCI または CABG の既往/history of PCI or CABG

左主幹部病変($\geq 50\%$)/ $\geq 50\%$ left main trunk stenosis

アスピリン投与が必須となる患者/patients for whom aspirin administration is mandatory

アスピリン以外の抗血栓療法施行中の患者/patients undergoing antithrombotic therapy other than aspirin

半年以内の脳卒中の既往/history of stroke within 6 months

アスピリン中止が必要となる大手術が予定されている患者/patients scheduled for major surgical procedures that will require aspirin discontinuation

アスピリン投与が禁忌・不適切となる患者/patients with contraindication of aspirin

併存症により予後 1 年以内と予想されるもの/patients expected to have a prognosis of 1 year or less due to comorbidities

妊娠または妊娠予定/ Women of child-bearing potential or women who have a positive pregnancy test at enrollment or randomization

担当医師が本研究に参加することが適切でないと判断した患者/ Patients who are judged by attending physicians to be inappropriate to participate in this study

年齢下限: 20 歳

年齢上限: なし

性別: 制限無し

中止基準

- 対象者（または代諾者）による治療中止あるいは同意撤回の申し出があった場合
- 研究組み入れ後、不適格であることが判明した場合
- その他の理由により、研究責任医師または研究分担医師が試験の継続が難しいと判断した場合

対象疾患名: 慢性冠症候群(安定狭心症)/chronic coronary syndromes

介入の内容: アスピリン投与または非投与

主要評価項目:

全死亡/心筋梗塞/虚血性脳卒中/冠動脈血行再建/下肢動脈血行再建/重症下肢虚血の複合エンドポイント

Composite of all-cause death, myocardial infarction, ischemic stroke, clinically indicated coronary revascularization, clinically indicated peripheral revascularization, critical limb ischemia

副次評価項目:

主要評価項目の各項目、大出血 (BARC 3 or 5)、心血管死、心不全入院、癌発生率、癌による死亡、net-clinical-benefit 評価項目 (全死亡/心筋梗塞/虚血性脳卒中/冠動脈血行再建/下肢血行再建/重症下肢虚血/重篤な出血/心不全入院/癌による死亡の複合エンドポイント)

Each of the primary endpoints, Major bleeding (BARC 3 or 5), cardiovascular death, hospital admission for heart failure, incidence of cancer, cancer death, net-clinical-benefit endpoint (the composite of all-cause mortality, myocardial infarction, ischemic stroke, coronary revascularization, lower extremity revascularization, critical lower extremity ischemia, major bleeding, hospital admission for heart failure, cancer death)

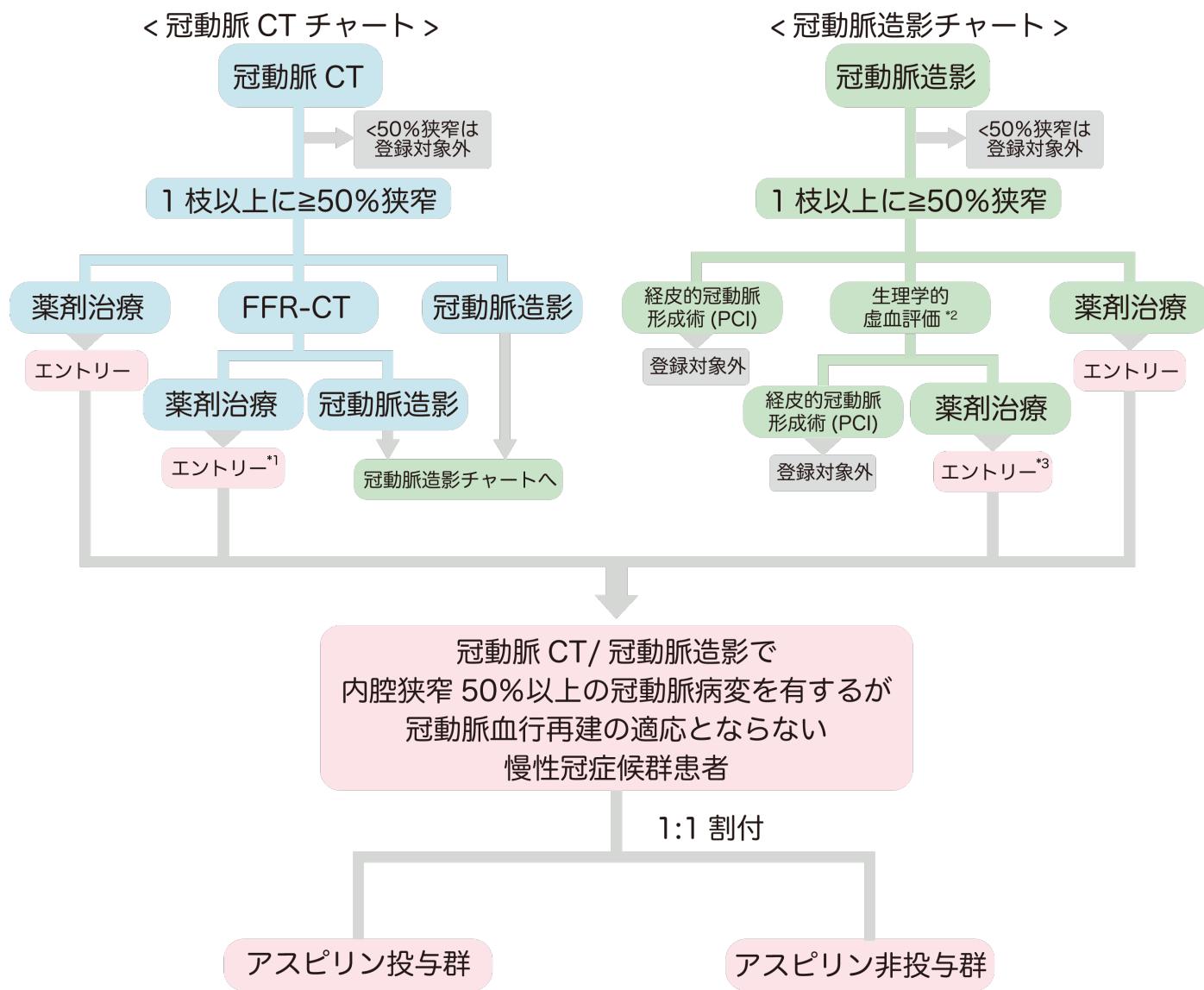
主要評価項目評価法:

心血管イベントについてアスピリン投与群の非投与群に対する優越性を検証する。

研究代表者 兼 統括管理者 : 京都大学大学院医学研究科 循環器内科 尾野 亘

統計解析責任者 : 兵庫医科大学データサイエンス部門 森本 剛

PCIの適応とならない慢性冠症候群患者に対するアスピリンの有効性および安全性の検討



*1: 高度狭窄 /FFR-CT positive だが主治医判断で薬剤治療が選択されたものも含む。

*2: FFR および resting (non-hyperemic) index のいずれか。

*3: 生理学的虚血評価が positive でも主治医判断で血行再建が施行されなかったものも含む。

略語一覧（以下は一般的な例）

略語	説明
ACS	Acute coronary syndrome 急性冠症候群
CCTA	Coronary computed tomography angiography 冠動脈 CT
CAG	Coronary angiography 冠動脈造影
PCI	Percutaneous coronary intervention 経皮的冠動脈形成術
FFR	Fractional flow reserve 冠血流予備量比
OMT	Optical medical therapy 至適薬物療法

目次

1. 研究の名称	12
2. 研究の背景	12
3. 研究の目的および意義	13
4. 研究対象者の選定方針	13
4-1 セッティング	13
4-2 適格基準	13
4-2-1 選択基準	13
4-2-2 除外基準	14
4-3 予定研究対象者数およびその設定根拠	14
5. 介入の方法および研究の科学的合理性の根拠	16
5-1 デザイン	16
5-2 方法	16
5-3 観察・検査・調査・報告項目とスケジュール	17
5-3-1 登録時観察項目	17
5-3-2 経過観察時観察項目	20
5-3-3 追跡中のイベントについて	22
5-3-3 中止基準	22
5-4 解析の概要	23
5-4-1 主要評価項目の定義	23

5-4-2 副次評価項目の定義	23
5-4-3 主な解析方法	23
5-4-4 各エンドポイントの定義	23
5-4-5 Pre specified subgroup	28
6. 研究期間	28
6-1 研究対象者登録期間	28
6-2 研究対象者観察期間	28
6-3 研究実施期間	28
7. インフォームドコンセントを受ける手順	28
8. 個人情報等の取り扱い	29
8-1 試料・情報等の匿名化の時期と方法	29
8-2 対応表の管理方法	29
8-3 保有または利用する個人情報等の項目と安全管理措置および留意事項	29
8-4 研究組織全体の情報管理の責任を負う者	29
8-5 同意撤回後のデータ取り扱いについて	29
9. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスクおよび利益・総合的評価・対策	30
9-1 負担・リスク	30
9-2 利益	30
9-3 負担・リスクと利益の総合的評価	30

9-4 負担・リスクを最小化する対策	30
10. 重篤な有害事象への対応	30
11. 健康被害に対する保障の有無	31
12. 研究で得られた結果の取り扱い	31
13. 試料・情報の保管および廃棄の方法	32
13-1. 情報等の保管期間	32
13-2. 情報等の保管方法（漏えい、混交、盗難、紛失等の防止対策）	32
13-3. 保管期間後に廃棄する場合はその処理の方法	33
13-4. 他の研究機関に情報を提供する場合および提供を受ける場合、その情報の提供に関する記録の作成と管理	33
14. 試料・情報の二次利用および他研究機関への提供の可能性	33
15. 倫理審査委員会及び研究機関の長への報告内容および方法	33
16. 研究の資金・利益相反	34
17. 研究に関する情報公開の方法	34
18. 研究対象者等およびその関係者からの相談への対応	34
19. 研究対象者等の経済的負担または謝礼	34
20. モニタリング・監査	34
20-1 モニタリング	34
20-2 監査	35

21.	研究組織	35
21-1	研究代表者 兼 統括管理者.....	35
21-2	研究実務担当.....	35
21-3	統計解析責任者	35
21-4	コアメンバー.....	35
21-5	研究事務局	35
21-6	データセンター	36
21-7	モニタリング担当機関	36
21-8	臨床事象判定委員	36
21-9	安全性モニタリング委員	36
21-10	実施医療機関	36
22.	評価対象となる医薬品・医療機器.....	36
23.	研究計画書の変更および改訂	36
24.	研究成果の帰属	36
25.	審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会	36
26.	参考文献	37

1. 研究の名称

血行再建の適応とならない慢性冠症候群患者に対するアスピリンの有効性および安全性の検討

2. 研究の背景

現在、慢性冠症候群(chronic coronary syndrome; CCS)患者における血行再建の適応決定は、解剖学的狭窄度のみならず機能的虚血評価を基に行なうことが、ガイドラインにおいても推奨されている。¹ 機能的虚血評価の重症度は個々の病変の狭窄度だけではなく冠動脈支配領域のサイズなどにも影響を受けるため、個別の病変の解剖学的狭窄度とは必ずしも一致しない。解剖学的狭窄度が有意であっても、機能的虚血評価が陰性であった病変に対しては冠動脈形成術(percutaneous coronary intervention; PCI)が予後を改善しないことが近年の多くの研究から明らかになっており^{2,3}、機能的虚血評価がなかった時代にはPCIが施行されていたような症例で至適薬物療法(optimal medical therapy; OMT)が選択されることが増えている。昨年発表された ISCHEMIA 試験では、中等度以上の虚血が証明された CCS 患者においても、血行再建群と保存的治療群の長期予後に差がなかったことが示され、この傾向は更に加速するものと考えられる⁴。

また、この ISCHEMIA 試験では最初に冠動脈 CT を撮影する診断アルゴリズムがとられているが、PROMISE⁵, SCOT-HEART⁶などの試験でも、冠動脈 CT による冠動脈疾患の解剖学的診断、すなわち、冠動脈 CT で“冠動脈疾患の存在”を確認の後に適切な治療を行うことの重要性がクローズアップされており、今後“冠動脈病変は確認されているものの血行再建は施行されず OMT の対象となる CCS 患者”は更に増加するものと考えられる。

そのような患者に対する OMT を考える上で問題となるのがアスピリンである。冠動脈疾患に対するアスピリン投与の歴史は長く、急性冠症候群急性期における二次予防目的でのアスピリン投与に関してはエビデンスが確立している。また冠動脈血行再建施行後の患者においても抗血小板薬投与の必要性についてコンセンサスが得られている。一方で、近年複数の大規模 RCT において、心血管イベント一次予防目的のアスピリン投与は悉く出血イベントを増加させ、net clinical benefit を示せていない。⁷⁻¹⁰ “血行再建が施行されない CCS 患者”は、このどちらにも属さないため、この患者群におけるアスピリンの有効性/安全性に関するデータは存在しないが、日常臨床においてはアスピリンが投与されている患者も多く¹¹、臨床現場においてはしかるべきデータの必要性は高い。そこで我々は、血行再建の適応とならない CCS 患者において、アスピリン投与群と非投与群の心血管イベントを比較する多施設無作為化オープンラベル比較試験を計画した。

3. 研究の目的および意義

[目的] 冠動脈病変を有するが血行再建の適応とならない慢性冠症候群患者におけるアスピリンの有効性/安全性を検討する。具体的には、冠動脈 CT または冠動脈造影を行い、内径狭窄 50%以上の冠動脈病変を有するが冠動脈血行再建の適応とならない CCS 患者を、アスピリン投与群と非投与群に無作為に割り付け、心血管/出血性イベントの発生率を比較する。

[意義] 今回の研究の対象となる血行再建の適応とならない CCS 患者という患者層は例外的に扱われ、日本のみならず世界においてもこの層に限定したエビデンス蓄積がないが、この層に対する抗血小板剤の投与の必要性は実地臨床に沿った解決すべき重要な問題であり、然るべきデータ必要性は高い。本研究で得られる成果は、日本循環器学会のガイドラインのみならず、欧米のガイドラインにも影響を与えるインパクトの高い内容となり得る。

4. 研究対象者の選定方針

4-1 セッティング

研究対象者：慢性冠動脈症候群(CCS)患者

どのような機会：外来/入院

4-2 適格基準

4-2-1 選択基準

- 冠動脈 CT または冠動脈造影で、冠動脈主要枝(major vessel)1 枝または主要分枝(major branch)1 枝以上に内径狭窄 50%以上の冠動脈病変を有するが冠動脈血行再建の適応とならない慢性冠症候群患者(※1, 2, 3, 4)
- 20 歳以上
- 同意取得が可能

※1 冠動脈 CT を撮影し、冠動脈主要枝 1 枝または主要分枝 1 枝以上に目視で 50%以上の狭窄があるが、主治医の判断で冠動脈造影/血行再建の必要がないと判断された症例をエンターする。これには、狭窄が高度ではない、または FFR-CT で虚血陰性($FFR-CT > 0.8$)と判断されたもの以外に、高度狭窄や FFR-CT で虚血陽性($FFR-CT \leq 0.8$)であるが、主治医が冠動脈造影/血行再建の適応でないと判断した症例も含む。

※2 冠動脈造影を施行し、冠動脈主要枝 1 枝または主要分枝 1 枝以上に目視で 50%以上の狭窄があるが、主治医の判断で血行再建の必要がないと判断された症例をエンターする。これには、冠動脈 CT の結果、冠動脈造影が必要と判断され施行された症例も含む。冠動脈造影での狭窄が高度ではない、または機能的虚血評価($FFR/\text{non-hyperemic index}$)

で虚血陰性と判断されたもの以外に、高度狭窄や機能的虚血評価陽性($\text{FFR} \leq 0.8$ /non-hyperemic index ≤ 0.89)であるが、病変形態や患者背景などにより主治医が血行再建の適応でないと判断した症例も含む。

※3 冠動脈 CT/冠動脈造影の施行時期については問わない。

※4 機能的虚血評価が陽性であるが、主治医の判断で血行再建を行わない場合、その判断の根拠を明示すること(年齢、腎機能、病変性状等)。

4-2-2 除外基準

- 急性冠症候群の既往
- PCI/CABG の既往
- 左主幹部病変($\geq 50\%$)
- アスピリン投与が必須となる患者^{※1}
- アスピリン以外の抗血栓療法施行中^{※2} の患者
- 半年以内の脳卒中の既往
- アスピリン中止が必要となる大手術が予定されている患者
- アスピリン投与が禁忌/不適切^{※3} となる患者
- 併存症により予後 1 年以内と予想されるもの
- 妊娠または妊娠予定
- 担当医師が本研究に参加することが適切でないと判断した患者

もともとアスピリンを内服していても、上記除外基準に該当がなければ参加可能とする。

※1…脳梗塞後等でアスピリン継続が必要なもの。経皮的動脈形成術や経カテーテル大動脈弁留置術予定で今後アスピリン/抗血小板薬内服が必要となるものを含む。また、冠動脈の病変性状などにより主治医がアスピリン投与必須と考える症例も含む。

※2…抗血小板薬[チエノピリジン系(クロピドグレル、プラスグレル、チカグレロル、チクロピジン)、シロスタゾール]、抗凝固薬(ワーファリン、エドキサバン、リバロキサバン、アピキサバン、ダビガトラン)

※3…過去の大出血、重症喘息既往などで、主治医がアスピリンの内服が不適切であると考える症例。

4-3 予定研究対象者数およびその設定根拠

本研究の心血管プライマリーエンドポイントである、全死亡/心筋梗塞/虚血性脳卒中/冠動脈血行再建/下肢血行再建/重症下肢虚血の複合エンドポイントに関して、以下の仮定を用いて症例数を算出した。

既報*より、全死亡/心筋梗塞/虚血性脳卒中/冠動脈血行再建/下肢血行再建の発生率は、年率4%、5年間で20%と仮定、アスピリン投与により20%のrisk reductionが得られる想定した。

Event rate: 20%(4.0%/year)

Risk reduction: 20%

Power (1- β): 80%

α : 0.05

1:1 割付

上記仮定のもとで必要症例数を算出すると各群1445人、合計2890人、期待イベント数は両群あわせて520件となる。本研究はイベントドリブン試験とし、確定済みイベント数が520件に達するまで患者登録および追跡を継続する。イベント数が520件に達した時点で、患者登録を終了し、最終登録患者の登録後6ヶ月時点まで、全ての登録患者の追跡を行う。安全性モニタリング委員会は、確定済みイベント数が520件となった段階で審議を行い、最終登録患者の登録後6ヶ月時点までの追跡について、推奨を行う。

確定済みイベント数が520件を達成する前に登録症例数が、見込み症例数の2倍(5780症例)を越えた場合、安全性モニタリング委員会は、研究の継続について審議を行う。

*イベント発生率推定の根拠

総死亡: 1.0-1.2%

【70歳以上健康成人】1.1% (5.5%/4.7year, ASPREE)⁷

【冠動脈疾患ないがハイリスク】1.2% (2019 JAMA meta-analysis)¹²

【2型糖尿病】1.4% (10.2%/7.4y ASCEND)⁸

心筋梗塞: 0.5-0.6%

【2型糖尿病】0.48% (JPAD)⁹

【2型糖尿病】0.52% (ASCEND)⁸

【冠動脈疾患ないがハイリスク】0.63% (2019 JAMA meta-analysis)¹²

脳梗塞: 0.5-0.6%

【2型糖尿病】0.63% (JPAD)⁹

【冠動脈疾患ないがハイリスク】0.47% (2019 JAMA meta-analysis)¹²

血行再建: 1.5-2.0%

【FFRでdefer】2.86% (DEFER trial)²

【FFRでdefer】(target vessel failure) 2.4% (J-CONFIRM)¹³

【2型糖尿病】0.8% (JPAD)⁹

【75歳以上で胸痛受診歴】2.8% (SCOT-HEART)⁶

【冠動脈疾患指摘 or 複数リスク】5.1% (CHARISMA)

5. 介入の方法および研究の科学的合理性の根拠

5-1 デザイン

多施設無作為化オープンラベル比較試験

5-2 方法

冠動脈 CT または冠動脈造影で冠動脈主要枝 1 枝または主要分枝 1 枝以上に内腔径狭窄 50%以上の冠動脈狭窄を有するが、冠動脈血行再建の適応とならない慢性冠症候群患者をアスピリン投与群、非投与群に無作為に割り付け、心血管イベント/出血性イベントの発生率を評価する。

同意取得は、冠動脈 CT/冠動脈造影施行後に、血行再建の適応とならないと主治医が判断した時点^{※1}で行う。

※1 外来患者においては、冠動脈 CT の結果確認後、冠動脈 CT の結果に基づいて新規薬剤開始/薬剤変更が行われる前に割付を行う。入院患者においては、冠動脈 CT/冠動脈造影を行った入院中に割付を行う。

本研究は、血行再建の適応とならない CCS 患者を可能な限り連続症例に近い形で登録する。

登録は Web 上のデータベース画面にて行い、割付は登録後速やかに行う。データベースへのアクセス権は実施医療機関ごとに ID・パスワードをもつ実務担当者にのみ与えられ、当該実施医療機関の研究参加者のデータにのみアクセスでき、他の実施医療機関の参加者のデータにはアクセスできない。割り付け調整因子は施設及び冠動脈疾患を確認したモダリティー(冠動脈 CT または冠動脈造影)とする。無作為化は最小化法を用いて行う。

アスピリン投与群に割り付けられた症例では、バイアスピリン錠(100)を投与する。

登録後は慢性冠動脈疾患診断ガイドライン(2018 年改訂版)に従い、適度な運動、食生活の見直し、適正体重の維持や禁煙など永続的な生活習慣のはじめに加え、至適な薬物療法を行う。

本研究は、研究計画書が認定臨床研究審査委員会で承認された後、各実施医療機関の管理者の許可が得られたことを jRCT 上で公表された後に実施される。

原則として目標症例数が登録され、全ての症例についての評価が終了するまで研究を継続するが、本研究に明らかに関連した有害事象の発生等があった場合には、独立した安全性モニタリング委員会が研究継続の是非を協議する。

5-3 観察・検査・調査・報告項目とスケジュール

- 観察項目について、登録時および経過観察時に各種の検査、問診などを実施する。これらの結果は全て eCRF の該当箇所に入力する。
- 初期登録は実施医療機関医師が施行するが、データ入力は当該医療機関 CRC あるいは外部 CRC が行うことも可能とする。

5-3-1 登録時観察項目

1. 登録情報

実施医療機関名、登録日、患者登録番号、担当医氏名

2. 基本情報

年齢、性別、身長、体重、血圧

3. 狹心症の診断名

安定狭心症（クラス分類）、無症候性心筋虚血

4. 病歴

心不全既往、脳卒中既往¹⁾、COPD、肝硬変、CKD、悪性腫瘍²⁾、出血性素因³⁾の既往、NSAIDs・ステロイドの長期使用

1) 発症から 6か月以上のもの。(※6ヶ月以内の脳卒中は除外基準)

2) 活動性の悪性腫瘍の合併（過去 12か月以内の診断、もしくは現在活動性の悪性腫瘍の合併[メラノーマ以外の皮膚悪性腫瘍を除く]）。

3) 血小板減少症以外、ファンウィルブランド病・血友病など

5. 合併症

心不全（今回あるいは既往）の有無、閉塞性動脈硬化症の有無、大動脈瘤/解離の有無、透析の有無、Frailty Scale（表1）

Clinical Frailty Scale*	
	1 Very Fit – People who are robust, active, energetic and motivated. These people commonly exercise regularly. They are among the fittest for their age.
	7 Severely Frail – Completely dependent for personal care , from whatever cause (physical or cognitive). Even so, they seem stable and not at high risk of dying (within ~ 6 months).
	8 Very Severely Frail – Completely dependent, approaching the end of life. Typically, they could not recover even from a minor illness.
	9 Terminally Ill - Approaching the end of life. This category applies to people with a life expectancy <6 months , who are not otherwise evidently frail .
Scoring frailty in people with dementia	
The degree of frailty corresponds to the degree of dementia. Common symptoms in mild dementia include forgetting the details of a recent event, though still remembering the event itself, repeating the same question/story and social withdrawal.	
In moderate dementia , recent memory is very impaired, even though they seemingly can remember their past life events well. They can do personal care with prompting.	
In severe dementia , they cannot do personal care without help.	
<small>* 1. Canadian Study on Health & Aging, Revised 2008. 2. K. Rockwood et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489-495.</small>	

[表1 Clinical Frailty Scale]

6. リスクファクター

ARC-HBR の有無（表2）、高血圧の有無、脂質異常症の有無、喫煙の有無、糖尿病の有無、冠動脈疾患家族歴の有無

大基準	小基準
	年齢 ≥ 75 歳
長期間の経口抗凝固薬の服薬 [△]	
CKD: eGFR 高度低下あるいは末期腎不全 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m ²)	CKD: eGFR 中等度低下 (eGFR 30~59 mL/min/1.73 m ²)
ヘモグロビン値 < 11 g/L	ヘモグロビン値 11~12.9 g/dL (男性), 11~11.9 g/dL (女性)
入院または輸血が必要な非外傷性出血の既往 (6カ月以内、再発性の場合は時期を問わず)	入院または輸血が必要な 6~12 カ月以内の初回の非外傷性出血
中等度または重度の血小板減少症 (血小板数 < 100,000/ μ L)	
慢性の出血性素因	
門脈亢進症を伴う肝硬変	
	長期間の NSAIDs またはステロイドの経口服用
12 カ月以内の活動性の悪性腫瘍* (非黒色腫皮膚癌を除く)	
特発性頭蓋内出血の既往 12 カ月以内の外傷性脳出血 脳動静脈奇形の合併 6 カ月以内の中等度または重度の虚血性脳卒中 [#]	主要項目に該当しない虚血性脳卒中の既往
DAPT 期間中の延期不可能な大手術	
PCI 施行前 30 日以内の大手術または大きな外傷	

[表2 ARC-HBR]

7. 冠動脈 CT/冠動脈造影所見

モダリティー(CT・CAG)、造影施行日、狭窄部位、罹患枝数、慢性完全閉塞病変の有無、近位部病変^{※1}の有無、Agatston score(CT, あれば)

※1…右冠動脈近位部(AHA 分類#1), 左前下行枝近位部(#6), 左回旋枝近位部(#11)

8. 心筋虚血評価検査の有無

心筋シンチ（あり [陽性・陰性] ・なし）、Invasive FFR（あり [値]・なし・FFR \leq 0.8 の場合は PCI 施行しない理由[病変性状・腎機能・高齢・その他]）、non-hyperemic index（あり [値]・なし・non-hyperemic index \leq 0.89 の場合は PCI 施行しない理由[病変性状・腎機能・高齢・その他]）、CT-FFR（あり [値]・なし・CT-FFR \leq 0.8 の場合は CAG/PCI 施行しない理由[病変性状・腎機能・高齢・その他]）

9. 臨床検査値

ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血小板数、AST 値、ALT 値、Alb 値、クレアチニン 値、HbA1c 値、総コレステロール値、HDL コレスチロール値、LDL コレスチロール値、トリグリセリド値、hs-CRP、尿タンパク(+1 以上)

※登録前 1 カ月以内に上記血液検査が施行されている場合には、登録後の血液検査は不要。

10. 割付時薬物療法

Statins(strong/standard)、ACE-I/ARB(ARNI 含む)、BB、CCB、PPI/PCAB、Insulin、GLP-1agonists、SGLT2-I、DPP4-I、Metformin、他の DM 薬、NSAIDs、ivabradine

11. 心エコー検査

左室駆出率(EF)、壁運動異常(なし・あり[部位])、moderate 以上の弁膜症(AS・AR・MS・MR・TR)

12. フォロー予定

外来フォロー(自院・近医・その他)、主な処方を行う医療機関(自院・近医・その他)、外来リハビリ参加の有無

注：観察項目の定義

1. 糖尿病

糖負荷試験による負荷後 2 時間血糖 200 mg/dl 以上、あるいは隨時血糖 200 mg/dl 以上、あるいは空腹時血糖 126 mg/dl 以上、あるいは HbA1c 6.1% (JDS 値)、6.5%(NGSP 値)以上。

上記検査が施行されていない場合でも、既に糖尿病の臨床診断を受けている場合、糖尿病治療薬を投与されている場合には糖尿病とする。

2. 脂質異常症

総コレステロール 240 mg/dl 以上、あるいは HDL コレステロール 40 mg/dl 未満、あるいはスタチンが投与されている患者。

3. 腎機能評価

腎臓病学会提唱の日本人の e-GFR 算定式を用いる。

$$eGFR = 194 * Cr^{-1.094} * \text{年令}^{-0.287} \quad (\text{女性は} * 0.739)$$

末期腎不全： e-GFR < 30 ml/min/1.73 mm²

慢性腎臓病： e-GFR < 60 ml/min/1.73 mm²

4. その他項目

診療録に記載の臨床診断に基づいて判断する。

5-3-2 経過観察時観察項目

本研究では、登録後 1 年後、2 年後、3 年後、4 年後、5 年後において下記に記載された情報を収集し、電子症例記録フォーム(eCRF)に記載する。

- ①登録後 1 年後 (登録後 11 ヶ月後-13 ヶ月後)
- ②登録後 2 年後 (登録後 23 ヶ月後-25 ヶ月後)
- ③登録後 3 年後 (登録後 35 ヶ月後-37 ヶ月後)
- ④登録後 4 年後 (登録後 47 ヶ月後-49 ヶ月後)
- ⑤登録後 5 年後 (登録後 59 ヶ月後-61 ヶ月後)

※本研究はイベントドリブン試験であるため、目標イベント数(両群あわせて 520 件)に達した時点において、最終登録患者の登録後 6 ヶ月時点までフォローを行う。

1. 死亡

生死に関する調査方法、生死に関する最終確認日、死亡の有無、死亡年月日、死因分類、死因

2. 死亡以外のイベント

死亡以外のイベント調査方法、死亡以外のイベント最終確認日、死亡以外のイベントの有無

3. 心筋梗塞

心筋梗塞の有無、発症日、発症時の状況、虚血症状の有無、心電図変化（ST-T 変化、新規左脚ブロック、異常 Q 波）の有無、心電図変化の詳細、ST 上昇型心筋梗塞の有無、Q 波梗塞の有無、画像評価（エコー・シンチなど）での新規壁運動低下・異常の有無、梗塞責任病変、冠動脈造影（あり、なし）、治療の有無（PCI、CABG、保存的治療）、冠動脈

造影・治療詳細、冠動脈血栓の有無、血栓有りの場合（閉塞性血栓、壁在血栓、剖検での確認、その他、不明）、致死性の有無、CK 最大値あるいは CKMB 最大値による心筋梗塞サイズ

4. ACS

ACS による緊急入院の有無、発症日、ACS 分類、冠動脈造影による責任病変同定の有無、致死性の有無、血行再建の有無

5. 脳卒中

脳卒中の有無、発症日、脳卒中分類、致死性の有無、Modified Rankin Score による disability の程度(表 3)

modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徵候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徵候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助*を必要とするが、通常歩行 [†] 、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助*を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害： 歩行や身体的 requirement には介助が必要である	通常歩行 [†] 、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助*を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助*を必要とする状態である
6	死亡	

[表 3 modified Rankin Score]

6. 出血性合併症

出血性合併症の有無、発症日、出血部位、Nadir Hb、Nadir Ht、輸血の有無、輸血量(単位数、MAP 換算)単位、血圧低下の有無、外科的止血処置の有無、内視鏡的止血処置の有無、BARC 分類

7. 癌

登録時に判明していなかった新規の癌の有無、種類、がん診断の確定日、手術の有無、手術名、手術領域

9. 血行再建

血行再建の有無、施行日、標的枝、症状の有無、虚血評価の有無・詳細

10. 下肢血行再建

下肢血行再建の有無、施行日、標的部位、跛行の有無、ABI 値(あれば)

11. 重症下肢虚血

重症下肢虚血の有無、発症日、Rutherford 分類(3:重度の跛行、4:安静時痛、5:組織小欠損、6:組織大欠損)

12. 心不全入院

心不全入院の有無、入院日、詳細

13. 薬剤中止および再開

アスピリン投与状況最終確認日、最終確認日における投与有無、アスピリン投与中止の有無、中止日、中止理由、アスピリン投与再開有無、再開日 [アスピリン投与群]

アスピリンの開始、開始日 [アスピリン非投与群]

アスピリン以外の抗血小板薬・抗凝固薬の開始、開始日 [アスピリン投与群、アスピリン非投与群]

5-3-3 追跡中のイベントについて

- 追跡期間中、研究実施医療機関に来院の際には前回来院以降の、①他院での入院加療の有無、②出血性イベントの有無、③アスピリンの一時中止・再開・変更・追加の有無について問診し、その内容を診療録に記載する。
- 心筋梗塞が疑われる場合、虚血症状の有無、心電図変化 (ST-T 変化、新規左脚プロック、異常 Q 波) の有無、画像評価での新規壁運動低下・異常の有無、冠動脈造影か剖検で確認された冠動脈血栓の存在の有無についての診療録への記載を可能な限り行う。
- 血行再建施行時の狭心症状再発の有無や虚血評価の結果を診療録に記載する。

5-3-3 中止基準

- 対象者（または代諾者）による治療中止あるいは同意撤回の申し出があった場合
- 研究組み入れ後、不適格であることが判明した場合
- その他の理由により、研究責任医師または研究分担医師が試験の継続が難しいと判断した場合

5-4 解析の概要

5-4-1 主要評価項目の定義

本研究の主要評価項目は、全死亡/心筋梗塞/虚血性脳卒中/冠動脈血行再建/下肢血行再建/重症下肢虚血の複合エンドポイントとする(アスピリン投与群の非投与群に対する優越性)。

5-4-2 副次評価項目の定義

本研究の副次評価項目は主要評価項目の各項目、重篤な出血(BARC 3 or 5)、心血管死、心不全入院、癌発生率、癌による死亡とする。また net-clinical-benefit 評価項目として、全死亡/心筋梗塞/虚血性脳卒中/冠動脈血行再建/下肢血行再建/重症下肢虚血/重篤な出血/心不全入院/癌による死亡の複合エンドポイントとする。

5-4-3 主な解析方法

アスピリン投与群と非投与群の累積イベント発生率を Kaplan-Meier 法を用いて推定し、その差は log-rank 検定で評価する。

今回の研究対象となる患者へのアスピリン投与は、日常的に保険診療で行われている一般的な治療であり、早期の安全性評価の必要性はないため、中間解析は実施しない。

5-4-4 各エンドポイントの定義

死亡

Academic Research Consortium (ARC) の分類に基づく。¹⁴

-心臓死 (Cardiac Death)

心臓が原因となる全ての死亡（心筋梗塞、低拍出性心不全、致命的不整脈など）、目撃者のいない死亡、他に原因が特定できない死亡、手技（併用治療も含む）に関連した死亡。患者が悪性腫瘍などの致死性の高い疾患有している場合でも、明確に原因が特定できない場合は心臓死とみなす。

-血管死 (Vascular Death)

冠動脈以外の血管に起因する死亡。脳血管障害、肺動脈塞栓、大動脈瘤破裂、動脈瘤解離など。

-非心臓・血管死 (Non-cardiovascular Death)

-悪性腫瘍による死亡 (Cancer Death)

-上記に該当しない死亡 感染症による死亡、敗血症、肺疾患、事故、自殺、外傷など。

心筋梗塞（Myocardial Infarction: MI）

ARCの分類に基づく。

自然発生 MI (Spontaneous MI)

異常心電図（新たな Q 波、左脚ブロック）

トロポニンまたは CK-MB 値が基準値以上

突然死（Sudden Death）

バイオマーカー測定採血前、あるいはバイオマーカー値が上昇途中有ると思われる時点で死亡した場合の MI 判定は以下に従う。

虚血を示唆する臨床症状に加え、以下の何れかが確認された場合。

新たな ST 波の上昇、または左脚ブロック

血管造影または剖検による血栓の確認

再梗塞（Reinfarction）

心筋梗塞発生後に、2 回のバイオマーカー測定により、その値の安定または低下が確認されたが、その 3-6 時間後に再度バイオマーカー値が 20% 以上上昇した場合。

バイオマーカー値が上昇中、あるいはピークに達する以前では再梗塞の判定はできない。

心電図による判定：

■ Q 波に基づく判定

➤ Q 波 MI (QMI)

2 つ以上の近接する誘導において、異常 Q 波が確認された場合。

心筋逸脱酵素値の上昇の有無は問わない。

➤ 非 Q 波 MI (NQMI)

Q 波 MI 以外の MI。

■ ST セグメントに基づく判定。

➤ ST 上昇型心筋梗塞 (STEMI)

2 つ以上の近接する誘導において、新規あるいは新規と思われる J 点における ST セグメントの上昇。カットオフポイントは、V1、V2 および V3 誘導においては $\geq 0.2 \text{ mV}$ 、他の誘導においては $\geq 0.1 \text{ mV}$ とする。

➤ 非 ST 上昇型心筋梗塞 (NSTEMI)

STEMI 以外の MI

梗塞サイズによる判定：

■ 大梗塞

➤ CK-MB が施設基準の 10 倍以上 (CK-MB が測定できない場合は CK が施設基準の 10 倍以上)

▪ 上記を満たさない場合でも致死的心筋梗塞の場合は大梗塞とする。

■ 小梗塞

➤ 大梗塞以外の心筋梗塞

■ ARC 分類に基づく心筋梗塞サイズ分類

- 心筋逸脱酵素 (CKMB, Tn, Total CK) が施設正常値の 10 倍以上の上昇
- 心筋逸脱酵素 (CKMB, Tn, Total CK) が施設正常値の 5 倍以上、10 倍未満
- 心筋逸脱酵素 (CKMB, Tn, Total CK) が施設正常値の 3 倍以上、5 倍未満
- 心筋逸脱酵素 (CKMB, Tn, Total CK) が施設正常値の 3 倍未満の上昇
- Troponin 上昇しているが、CKMB、Total CK ともに上昇なし。
- Troponin 上昇しているが、CKMB、Total CK ともに測定なし。

心筋逸脱酵素のうち優先すべき項目は CKMB、Tn、Total CK の順とする。

■ CKMB による心筋梗塞サイズ分類

- 心筋逸脱酵素 (CKMB) が施設正常値の 10 倍以上の上昇
- 心筋逸脱酵素 (CKMB) が施設正常値の 5 倍以上、10 倍未満
- 心筋逸脱酵素 (CKMB) が施設正常値の 3 倍以上、5 倍未満
- 心筋逸脱酵素 (CKMB) が施設正常値の 3 倍未満の上昇
- Troponin 上昇しているが、CKMB 上昇なし。
- Troponin 上昇しているが、CKMB 測定なし。

■ Troponin による心筋梗塞サイズ分類

- 心筋逸脱酵素 (Tn) が施設正常値の 10 倍以上の上昇
- 心筋逸脱酵素 (Tn) が施設正常値の 5 倍以上、10 倍未満
- 心筋逸脱酵素 (Tn) が施設正常値の 3 倍以上、5 倍未満
- 心筋逸脱酵素 (Tn) が施設正常値の 3 倍未満の上昇
- Troponin 上昇しているが、CKMB 上昇なし。
- Troponin 上昇しているが、CKMB 測定なし。

冠動脈血行再建 (Revascularization)

臨床所見に基づく冠動脈血行再建

(Clinically indicated revascularization) :

臨床所見の有無は、血行再建実施前に手技担当者が判定する。

狭心症状の存在。

安静時または負荷検査による虚血所見。

侵襲的診断による機能性虚血 (FFR/non-hyperemic index)。

上記が陰性の場合でも、各施設での判定で狭窄度が 70% 以上の病変に対する血行再建。

出血性合併症 (Bleeding/Hemorrhagic Complications)

BARC 定義を用いて評価する。¹⁵

BARC 出血分類 :

Bleeding Academic Research Consortium (BARC) の定義に基づく。重篤性の判定のために、ベースラインのヘモグロビン値の測定が必要である。

- **Type 0** : 出血なし
- **Type 1** : 医学的に問題とならない出血、患者が予定外の検査、入院、治療のため医療機関を受診する要因とならない出血。
- **Type 2** : 医学的に対応すべき出血兆候で、type3-5 に該当しないが、以下の基準を 1 つ以上満たすもの。
 - (1)専門家による非外科的介入を要するもの、(2)入院またはケアレベルの引き上げを要するもの、(3)評価を要するもの。
- **Type 3** :
 - Type 3a
 - 明白な出血に伴う 3-5 g/dL のヘモグロビン値の低下
 - 明白な出血に伴う輸血
 - Type 3b
 - 明白な出血に伴う 5 g/dL 以上のヘモグロビン値の低下
 - 心タンポナーデ
 - 外科的介入を要する出血（歯科/ 鼻/ 皮膚/ 痍を除く）
 - 血管作動薬の静注を要する出血
 - Type 3c
 - 頭蓋内出血
 - 視力低下を伴う眼内出血
- **Type4 : CABG 関連出血**
 - 48 時間以内の周術期頭蓋内出血
 - 出血コントロールのための胸骨閉鎖後の再手術
 - 48 時間以内の全血または濃縮赤血球 5 単位以上の輸血
 - 24 時間以内の胸腔チューブからの 2L 以上の出血
- **Type5 : 致死的出血**
 - Type 5a
 - 致死的である可能性が高い出血：剖検や画像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
 - 明らかな致死的な出血：明白な出血あるいは剖検もしくは画像により確認されたもの。

脳卒中または脳血管障害 (Stroke or Cerebrovascular Accident)

急激に発症した神経障害で、少なくとも 24 時間以上継続するものであり、出血または虚血により脳血管血流が阻害されることが原因となるもの。

24 時間以内に症状が消失するものは一過性脳障害であり、該当しない。

狭心症分類

ブラウンワルド不安定狭心症分類、Braunwald Classification of Unstable Angina

クラス I : 新規発現した重度または進行性の狭心症。重度または頻繁な（> 1 日 3 回）労作性狭心症が新規発現（2か月以内）、あるいは慢性安定狭心症の症状が進行（すなわち、以前より高頻繁、重度、持続時間の延長、あるいは低い労作で狭心症が発現するようになる）しているが、直前 2か月以内に安静時疼痛を経験していない場合。

クラス II : 安静時狭心症、亜急性。直前 1か月以内に安静時狭心症が 1回以上発現したが、48 時間以内の発作はない被験者。

クラス III : 安静時狭心症、急性。直前 48 時間以内に安静時狭心症が 1回以上発現した被験者。

CCS (カナダ循環器病学会) 狹心症分類

クラス I : 歩行、階段昇降のような通常の身体活動では狭心症が誘発されない。仕事または娯楽時の激しい労作、急速な労作または長時間の労作で狭心症が誘発される。

クラス II : 通常の活動がわずかに制限される。急速な歩行または階段昇降、上り坂の歩行、食後、寒冷時、風のあるとき、情動的ストレス下にあるとき、または目覚めて数時間以内の歩行または階段昇降によって疼痛が誘発される。通常のペースおよび通常の状態で平坦地を 3 ブロック以上歩くか、二区間以上の階段を上ることで狭心症が発現する。

クラス III : 通常の身体活動が顕著に制限される。通常のペースで平坦地を 1~2 ブロック歩くか、一区間の階段を上ることで狭心症が発現する。

クラス IV : 不快感なく身体活動を行うことができない。安静時に狭心症症状が発現することもある。

下肢血行再建

臨床所見に基づく下肢血行再建

(Clinically indicated revascularization for peripheral artery disease) :

臨床所見の有無は、血行再建実施前に手技担当者が判定する。

- 跛行症状の存在。
- 足関節上腕血圧比(ankle-brachial index: ABI)<0.85

重症下肢虚血

CLI(critical limb ischemia)

Rutherford 分類 4 以上/Fontaine 分類 3 以上の下肢虚血

5-4-5 Pre specified subgroup

- Diabetes
- Age
- HBR
- 近位部病変/非近位部病変
- 左前下行枝/非左前下行枝
- 評価モダリティー(冠動脈 CT/冠動脈造影)
- 狹心症状の有無
- 機能的虚血評価の有無

※subgroup に関しては、実行委員で適宜検討する。

6. 研究期間

6-1 研究対象者登録期間

jRCT 初回公表日(2022年6月9日)より目標イベント数(両群あわせて520件)に達した時点において、最終登録患者の登録後6ヶ月時点まで

6-2 研究対象者観察期間

目標イベント数(両群あわせて520件)に達した時点で、最終登録患者の登録後6ヶ月時点まで

6-3 研究実施期間

jRCT 初回公表日(2022年6月9日)～2030年3月31日

7. インフォームドコンセントを受ける手順

- 同意取得は、主治医により血行再建の適応とならないと判断された時点で行い、患者から同意書への署名を受ける。登録に先立ち、研究担当医師は患者本人に認定臨床研究審査委員会にて承認が得られた説明文書を渡し、記載された内容を口頭で詳しく説明する。説明を行った後、説明文書に添付の同意書に必要事項を記入の上、署名を受ける。同意書に必要事項が記入された後、1部は患者本人に、原本は各実施医療機関にて保管する。
- 当研究の研究計画書に研究対象者の同意判断に影響を及ぼすような大きな変更が生じ、認定臨床研究審査委員会にて患者の再同意が必要と判断された場合には再同意の取得を行う。

8. 個人情報等の取り扱い

8-1 試料・情報等の匿名化の時期と方法

診療録、検査データ、研究対象者の同意に関する記録等は当該医療機関において、保存する。これらの記録等は監査の請求があれば開示されるが、その秘密は保持される。またこれらの記録等は必要に応じて検索できるように保存する義務がある。

本研究に携わるすべての者には、データ取扱者としての守秘義務があるので、個人情報保護のために最大限の努力を払うことが原則である。収集されたデータはアクセス制限のあるeCRFにて収集され、各実施医療機関の担当者は当該医療機関以外のデータは閲覧できない。また、各実施医療機関における患者の診療録番号を、患者識別番号とするが、eCRFに入力された患者識別番号は自動的に暗号化されており、患者の診療録番号が研究事務局・データセンターへ知らされることはない。患者識別番号・患者氏名は各実施医療機関からのみ閲覧可能とする。

登録された患者の同定や各実施医療機関への照会は、暗号化された患者識別番号を用いる。各実施医療機関の了承が得られれば、一部症例について研究事務局がデータベース入力内容と診療録記載内容との整合性の評価を行うが、その秘密は保持される。

8-2 対応表の管理方法

各実施医療機関における患者の診療録番号を、患者識別番号とするが、eCRFに入力された患者識別番号は自動的に暗号化されており、患者の診療録番号が研究事務局・データセンターへ知らされることはない。患者識別番号・患者氏名は各実施医療機関からのみ閲覧可能とする。

8-3 保有または利用する個人情報等の項目と安全管理措置および留意事項

収集されたデータはアクセス制限のあるeCRFにて収集され、各実施医療機関の担当者は当該医療機関以外のデータは閲覧できない。また、各実施医療機関における患者の診療録番号を、患者識別番号とするが、eCRFに入力された患者識別番号は自動的に暗号化される。

8-4 研究組織全体の情報管理の責任を負う者

研究代表者 兼 統括管理者

8-5 同意撤回後のデータ取り扱いについて

同意撤回の申し出があった症例は脱落とする。同意撤回時に、登録済みのデータの使用の同意を得られた場合は、安全性評価対象に（Safety Analysis Set）に組み入れる。データの使用の同意を得られなかった場合、データは破棄する。

9. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスクおよび利益・総合的評価・対策

9-1 負担・リスク

アスピリン投与群では、出血性イベントを増加させるリスクが伴う。過去のメタアナリシスでは、アスピリン投与における重篤な出血イベントの絶対リスク上昇は 0.47% とされている。

9-2 利益

アスピリン投与群では心血管リスクが抑制される可能性がある。

9-3 負担・リスクと利益の総合的評価

上記の通り、アスピリン投与で心血管リスクが抑制されると予想される一方で、出血性イベントが増加するリスクが伴う。中等度の冠動脈狭窄をもつ患者に対してアスピリン投与で net clinical benefit が得られるかどうかを検証することがまさに本研究を行う理由である。今回の研究対象となる患者へのアスピリンに関しては、投与も非投与もいずれも日常的に保険診療で行われている一般的な治療であり、本研究に組み入れられたことでリスクを高めるものではない。

9-4 負担・リスクを最小化する対策

除外基準を設け、アスピリンの絶対適応と考えられる心血管イベントのハイリスク患者や、また逆にアスピリン投与が不適となる患者は主治医の判断でエントリーされないデザインになっている。また、イベントの発生状況について適當な間隔にて研究参加機関に周知し、明らかに研究との因果関係があるイベントが生じた場合には安全性モニタリング委員会にて研究継続の是非について検討するなどリスクを最小化する対策を講じる。

本研究の安全性評価の観点から、同意撤回がなされた症例についても、安全性評価対象 (Safety Analysis Set) に組み入れ、死亡数について解析を行う。

10. 重篤な有害事象への対応

10-1 重篤な有害事象の定義

本研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じたすべての好ましくない又は意図しない傷病もしくはその徴候を有害事象という。そのうち、①死に至るもの、②生命を脅かすもの、③治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの、④永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの、⑤子孫に先天異常を来すもののいずれかに該当するものを重篤な有害事象という。本研究において予測される重篤な有害事象として①死亡、②心筋梗塞、③脳卒中、④出血性合併症、⑤冠血行再建、⑥その他入院を要する有害事象が挙げられる。

10-2 重篤な有害事象報告

本研究において、研究対象者に重篤な有害事象が発生した場合の報告と対応手順については、「疾病等の取扱いに関する手順書」に従う。本研究との関連が否定できない重篤な合併症としては①死亡②心筋梗塞③脳卒中（脳梗塞および脳内出血）とし、手順書および報告様式に沿って覚知後15日以内に報告することとする。

本研究の実施に起因して有害事象が発生し、研究対象者に健康被害が生じた場合は、研究責任医師・担当医師は、速やかに適切な医療その他最善の措置を講ずる。その治療費には健康保険を適用し、休業補償などの補償金、医療手当等の補償は行わないが、本研究に伴う健康被害に対して法律上過失責任が問われた場合には、本研究実施に際して加入する臨床研究保険にて対応する。本研究に伴う健康被害ではなく、診療行為そのものに起因する健康被害については、各実施医療機関の対応に委ねる。

本研究に関連した重篤な有害事象が発生したと判断される場合には、速やかに研究事務局へ報告の上で後述する研究の継続と安全性モニタリング委員会の役割に従い、研究継続の是非について検討する。

なお、前項の①死に至るもの、については、同意撤回症例についても、本研究の安全性評価の観点から、重篤な有害事象発生として対応を行う。

11. 健康被害に対する保障の有無

本研究で使用する医薬品の副作用による健康被害は、第一義的に独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品等副作用被害救済制度（以下「被害救済制度」という）により救済される可能性があるため、健康被害を受けた研究対象者は、医薬品医療機器総合機構に給付を請求することができる。

本研究については、研究対象者に生じた、本研究と因果関係にある健康被害の補償に備えて、研究責任医師等本研究に携わるすべての者を被保険者として臨床研究保険に加入する。

この保険は、臨床研究に起因して研究期間中または終了後1年以内に研究対象者に身体障害が生じた場合に、研究責任医師等が法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に対し保険金を支払うものである。また、研究責任医師および研究分担医師は、医療行為に起因する賠償責任に備えて医師賠償責任保険に加入する。

12. 研究で得られた結果の取り扱い

本研究で、試験終了後に重要な知見(アスピリン投与の優越性等)が示された場合は、確実性が十分であるか、またどの程度のイベント抑制効果があるかなどを十分検討したのち

に、当該患者に対して各担当医から結果の説明を行う。研究終了後の治療選択は各担当医の選択に委ねる。

13. 試料・情報の保管および廃棄の方法

13-1. 情報等の保管期間

研究代表者 兼 統括管理者は、本研究に係る試料・情報等を適切に保存する。試料・情報等の保存期間は、可能な限り長期間保存されることが望ましいが、少なくとも当該研究の論文等の発表後 10 年間とする。当該研究論文に疑義が呈された場合には必要に応じて保存された研究データを開示するものとする。保存期間を過ぎた試料・情報等については、適切に廃棄してもよい。

保存対象の記録は以下のとおりとする。

- ①研究対象者ごとに医薬品等を用いた日
- ②研究対象者を特定する事項に関する記録
- ③研究対象者に対する診療および検査に関する記録
- ④本研究への参加に関する記録
- ⑤本研究を実施するために必要な記録
- ⑥①～⑤に規定する記録の修正を行う場合は、修正した記録
- ⑦研究計画書、実施計画、研究対象者に対する説明およびその同意に係る文書、診療記録、総括報告書その他の臨床研究法および関連する法規の規定により研究代表者 兼 統括管理者が作成した文書又はその写し
- ⑧認定臨床研究審査委員会から受け取った審査意見業務に係る文書
- ⑨モニタリングおよび監査に関する文書
- ⑩原資料等
- ⑪本研究の実施に係る契約書
- ⑫本研究に用いる医薬品等の概要を記載した文書
- ⑬その他、本研究を実施するために必要な文書

13-2. 情報等の保管方法（漏えい、混交、盗難、紛失等の防止対策）

収集されたデータはアクセス制限のある eCRF にて収集され、各実施医療機関の担当者は当該医療機関以外のデータは閲覧できない。また、各実施医療機関における患者の診療録番号を、患者識別番号とするが、eCRF に入力された患者識別番号は自動的に暗号化されており、患者の診療録番号が研究事務局・データセンターへ知らされることはない。

13-3. 保管期間後に廃棄する場合はその処理の方法

保管期間終了後は速やかにデータを廃棄する。電子媒体は完全に削除し、紙媒体はシュレッダーにて裁断し破棄する。

13-4. 他の研究機関に情報を提供する場合および提供を受ける場合、その情報の提供に関する記録の作成と管理

情報の提供について、提供日、研究機関の名称、研究代表者 兼 統括管理者の氏名、情報の項目など授受の記録を作成し、本研究で収集した情報同様に保管、管理する。

14. 試料・情報の二次利用および他研究機関への提供の可能性

研究代表者 兼 統括管理者主任研究者および研究事務局が認め、有益な研究結果が得られると考えられる場合には、集積された情報について二次利用を行ったり、研究参加機関へ提供されたりすることも可能とする。上記の通り匿名化されたデータベースで管理され、かつ研究事務局が認めた者のみ情報が提供されるものとする。その場合でもデータの匿名化を保持した状態でのデータ提供を行う。本研究と異なる研究や研究組織外への二次利用を行う場合には、提供先の共同研究名と研究代表者 兼 統括管理者名主任研究者、提供時期を本プロトコルに記載し、その変更申請を通じて認定臨床研究審査委員会倫理委員会の承認を得るものとする。

15. 倫理審査委員会及び研究機関の長への報告内容および方法

- 研究の倫理的妥当性や科学的合理性を損なう事実もしくは情報、または損なうおそれのある情報を得た場合は、速やかに安全性情報に関する報告を行う。
- 研究実施の適正性や研究結果の信頼性を損なう事実もしくは情報、または損なうおそれのある情報を得た場合は、速やかに不適合等報告書を提出する。
- 本研究中に中止せざるを得ない理由が生じた場合、研究代表者 兼 統括管理者は研究世話人会に計った上で、速やかに認定臨床研究審査委員会に研究の中止、およびその理由を文書にて報告する。
- 研究の進捗状況について 1 年に 1 回状況報告を行い、研究の中止・終了した場合にも報告を行う。
- 研究代表者 兼 統括管理者は全ての症例の登録が完了した時点で、各実施医療機関の研究責任医師に対し症例登録の完了を連絡し、各実施医療機関は症例登録を中止する。また研究代表者 兼 統括管理者は全ての症例の追跡が完了したことを確認した時点で、各実施医療機関の研究責任医師に対し症例追跡の完了を連絡する。総括報告書の概要を jRCT に記録し、公表された日を本研究が終了した日とする。研究代表者 兼 統括管理者は、厚生労働大臣、認定臨床研究審査委員会、実施医療機関の管理者および本研究の関係者に研究終了を報告する。

16. 研究の資金・利益相反

- 利益相反については、「京都大学利益相反ポリシー」「京都大学利益相反マネジメント規程」に従い、「京都大学臨床研究利益相反審査委員会」において適切に審査されている。
- 本研究の資金は、2021年度武田科学振興財団医学系研究助成および第一三共奨学寄付金、田辺三菱製薬株式会社寄付金から拠出される。
- 第一三共株式会社から年間合計 100 万円以上の個人的利益がある京都大学医学部附属病院の研究者が参加している。

17. 研究に関する情報公開の方法

本研究は臨床研究等提出・公開システム、米国国立衛生研究所（NIH）のデータベースに登録され研究の情報を公開する。結果は学会や学術誌を通じて公表する。研究に参加登録される患者に対しては説明文書にて研究内容について通知する。また、各研究実施医療機関の病棟等に研究の内容、情報収集内容、研究ホームページのアドレス、研究実施医療機関と実施医療機関の研究責任医師の氏名を公開する。

18. 研究対象者等およびその関係者からの相談への対応

1) 京都大学大学院医学研究科 循環器内科

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

TEL: 075-751-4255 FAX: 075-751-3299

責任者：尾野 亘、担当者：山本 絵里香 erkymmt@kuhp.kyoto-u.ac.jp

2) 京都大学医学部附属病院 臨床研究相談窓口

電話 : 075-751-4748 E-mail : ctsodan@kuhp.kyoto-u.ac.jp

19. 研究対象者等の経済的負担または謝礼

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であり、本研究に参加することによる経済的負担はない。また、研究対象者への本研究に参加することに対する謝礼は行わない。

20. モニタリング・監査

20-1 モニタリング

本研究が適正に行われることを確保するため、研究の進捗や本研究計画書の順守の状況のモニタリングを行う。月一回以上の頻度で登録状況とデータ入力について Web 上のデータベースを用いて中央モニタリングを継続的に行い、本研究の研究者が参加するメー

リングリストにて配信する。また、中央モニタリングにて必要と判断された実施医療機関については、同意書の管理や診療録など原資料等の直接閲覧を行うオンラインモニタリングを施行する。

20-2 監査

研究代表者 兼 統括管理者は必要に応じて臨床結果の信頼性を確保するため、当該研究およびそのモニタリングに携わっているもの以外を指名し、研究計画書に従って研究が行われているか監査を行うことができる。

21.研究組織

21-1 研究代表者 兼 統括管理者

京都大学大学院医学研究科 循環器内科 尾野 亘

21-2 研究実務担当

京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構 山本 絵里香

21-3 統計解析責任者

兵庫医科大学データサイエンス部門 森本 剛

21-4 コアメンバー

木村昌弘	湖東記念病院
谷口智彦	神戸市立医療センター中央市民病院
米津太志	東京科学大学
南尚賢	北里大学病院
樋熊拓未	川崎市立多摩病院
菊田雄悦	福山循環器病院
高橋由樹	なにわ生野病院
西宮健介	東北大学病院
杉山知代	東京科学大学
大塚憲一郎	香芝生喜病院/大阪公立大学医学部附属 病院

21-5 研究事務局

一般財団法人 生産開発科学研究所

〒606-0805 京都市左京区下鴨森本町 15 番地

担当：循環器臨床研究推進部

電話：075-781-1107 Fax：075-791-7659

21-6 データセンター

京都大学大学院医学研究科循環器内科

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

データベースマネジメント担当者：山本絵里香

電話：075-751-4255 Fax：075-751-3299

21-7 モニタリング担当機関

一般財団法人 生産開発科学研究所

〒606-0805 京都市左京区下鴨森本町 15 番地

担当者：循環器臨床研究推進部

電話：075-781-1107 Fax：075-791-7659

21-8 臨床事象判定委員

京都大学先端医療研究開発機構 加藤貴雄

21-9 安全性モニタリング委員

佐賀大学医学部附属病院 夏秋政浩

児島内科・ハートクリニック 川瀬裕一

21-10 実施医療機関

別紙(付録 1)

22. 評価対象となる医薬品・医療機器

本研究において使用される医薬品(バイアスピリン)はすでに承認済みで市販で流通しているものである。添付文書については申請時に添付する(付録 2)。

23. 研究計画書の変更および改訂

研究代表者 兼 統括管理者は、研究計画書や説明文書・同意書の変更・改訂を行う場合、予め変更・改訂の内容を認定臨床研究審査委員会に報告し承認を得た上で、各研究責任医師に通知する。研究責任医師は、実施医療機関の管理者にその旨を報告し許可を得た上で、変更した研究計画書による研究を実施する。

24. 研究成果の帰属

本研究の成果は、京都大学に属するものとする。

25. 審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会

京都大学臨床研究審査委員会

認定番号 : CRB5180002

京都府京都市左京区聖護院川原町 53

TEL : 075-366-7618 E-mail アドレス: ethcom@kuhp.kyoto-u.ac.jp

26. 参考文献

1. Yamagishi M, Tamaki N, Akasaka T, Ikeda T, Ueshima K, Uemura S, Otsuji Y, Kihara Y, Kimura K, Kimura T, Kusama Y, Kumita S, Sakuma H, Jinzaki M, Daida H, Takeishi Y, Tada H, Chikamori T, Tsujita K, Teraoka K, Nakajima K, Nakata T, Nakatani S, Nogami A, Node K, Nohara A, Hirayama A, Funabashi N, Miura M, Mochizuki T, Yokoi H, Yoshioka K, Watanabe M, Asanuma T, Ishikawa Y, Ohara T, Kaikita K, Kasai T, Kato E, Kamiyama H, Kawashiri M, Kiso K, Kitagawa K, Kido T, Kinoshita T, Kiriyama T, Kume T, Kurata A, Kurisu S, Kosuge M, Kodani E, Sato A, Shiono Y, Shiomi H, Taki J, Takeuchi M, Tanaka A, Tanaka N, Tanaka R, Nakahashi T, Nakahara T, Nomura A, Hashimoto A, Hayashi K, Higashi M, Hiro T, Fukamachi D, Matsuo H, Matsumoto N, Miyauchi K, Miyagawa M, Yamada Y, Yoshinaga K, Wada H, Watanabe T, Ozaki Y, Kohsaka S, Shimizu W, Yasuda S, Yoshino H, Japanese Circulation Society Working Group. JCS 2018 Guideline on Diagnosis of Chronic Coronary Heart Diseases. *Circ J* [Internet]. 2021;85:402–572. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33597320>
2. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, Van Nunen LX, Escaned J, Albertsson P, Erbel R, Legrand V, Gwon HC, Remkes WS, Stella PR, Van Schaardenburgh P, Jan Willem Bech G, De Bruyne B, Pijls NHJ. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J*. 2015;36:3182–3188.
3. Ahn JM, Park DW, Shin ES, Koo BK, Nam CW, Doh JH, Kim JH, Chae IH, Yoon JH, Her SH, Seung KB, Chung WY, Yoo SY, Lee JB, Choi SW, Park K, Hong TJ, Lee SY, Han M, Lee PH, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Park SW, Park SJ. Fractional Flow Reserve and Cardiac Events in Coronary Artery Disease: Data from a Prospective IRIS-FFR Registry (Interventional Cardiology Research Incooperation Society Fractional Flow Reserve). *Circulation*. 2017;135:2241–2251.
4. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, Chaitman BR, Senior R, López-Sendón J, Alexander KP, Lopes RD, Shaw LJ, Berger JS, Newman JD, Sidhu MS, Goodman SG, Ruzylo W, Gosselin G, Maggioni AP, White HD, Bhargava B, Min JK, John Mancini GB, Berman DS, Picard MH, Kwong RY, Ali ZA, Mark DB, Spertus JA, Krishnan MN, Elghamaz A, Moorthy N, Hueb WA, Demkow M, Mavromatis K, Bockeria O, Peteiro J, Miller TD, Szwed H, Doerr R, Keltai M, Selvanayagam JB, Gabriel Steg P, Held C, Kohsaka S, Mavromichalis S, Kirby R, Jeffries NO, Harrell FE, Rockhold FW, Broderick S, Bruce Ferguson T, Williams DO, Harrington RA, Stone GW, Rosenberg Y. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1395–1407.
5. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, Cole J, Dolor RJ, Fordyce CB, Huang M, Khan MA, Kosinski AS, Krucoff MW, Malhotra V, Picard MH, Udelson JE, Velazquez EJ, Yow E, Cooper LS, Lee KL. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;372:1291–300. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1415516#t=abstract>
6. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2018;379:924–933.
7. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, Reid CM, Lockery JE, Kirpach B, Storey E, Shah RC, Williamson JD, Margolis KL, Ernst

- ME, Abhayaratna WP, Stocks N, Fitzgerald SM, Orchard SG, Trevaks RE, Beilin LJ, Johnston CI, Ryan J, Radziszewska B, Jelinek M, Malik M, Eaton CB, Brauer D, Cloud G, Wood EM, Mahady SE, Satterfield S, Grimm R, Murray AM. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med.* 2018;379:1509–1518.
8. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2018;379:1529–1539.
 9. Saito Y, Okada S, Ogawa H, Soejima H, Sakuma M, Nakayama M, Doi N, Jinnouchi H, Waki M, Masuda I, Morimoto T. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2017;135:659–670.
 10. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, Lockery JE, Wolfe R, Reid CM, Kirpach B, Shah RC, Ives DG, Storey E, Ryan J, Tonkin AM, Newman AB, Williamson JD, Margolis KL, Ernst ME, Abhayaratna WP, Stocks N, Fitzgerald SM, Orchard SG, Trevaks RE, Beilin LJ, Donnan GA, Gibbs P, Johnston CI, Radziszewska B, Grimm R, Murray AM. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med.* 2018;379:1519–1528.
 11. Desai N, Wilson B, Bond M, Conant A, Rahman M. Association between aspirin use and cardiovascular outcomes in ALLHAT participants with and without chronic kidney disease: A post hoc analysis. *J Clin Hypertens.* 2020;1–11.
 12. Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention with Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2019;321:277–287.
 13. Kuramitsu S, Matsuo H, Shinozaki T, Horie K, Takashima H, Terai H, Kikuta Y, Ishihara T, Saigusa T, Sakamoto T, Suematsu N, Shiono Y, Mizuno A, Tsujita K, Masamura K, Yokoi H, Tanaka N. Two-Year Outcomes after Deferral of Revascularization Based on Fractional Flow Reserve: The J-COMFIRM Registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2020;1–9.
 14. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, Van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW. Clinical end points in coronary stent trials: A case for standardized definitions. *Circulation.* 2007;115:2344–2351.
 15. Mehran R, Rao S V., Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: A consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation.* 2011;123:2736–2747.