

<研究の名称>

抗凝固薬服用者に対する内視鏡的胃粘膜下層剥離術におけるヘパリン置換の後出血リスク：多施設後ろ向き観察研究

研究実施計画書

研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

【研究責任者】

研究機関の名称	岡山大学
所属：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻病態機構学講座 消化器・肝臓内科学分野	職名：教授 氏名：岡田 裕之

【岡山大学における研究分担者】

所属	職名	氏名
岡山大学病院 消化器内科	医員	濱田 健太
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器・肝臓内科学	助教	神崎 洋光
岡山大学病院 光学医療診療部	准教授	河原 祥朗
岡山大学病院 消化器内科	助教	川野 誠司
岡山大学病院 消化器内科	助教	岩室 雅也
岡山大学病院 消化器内科	医員	河野 吉泰
岡山大学病院 消化器内科	医員	山崎 泰史
岡山大学病院 消化器内科	医員	後藤田 達洋
岡山大学病院 消化器内科	医員	安部 真
岡山大学病院 消化器内科	医員	榮 浩行
岡山大学病院 消化器内科	医員	馬場 雄己
岡山大学病院 消化器内科	医員	大林 由佳
岡山大学病院 消化器内科	医員	岡本 雄貴

【研究事務局】

研究機関の名称	岡山大学
所属：岡山大学病院 消化器内科	職名：医員 氏名：濱田 健太

住所 〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1
電話番号 086-235-7219 FAX 086-225-5991

【データセンター】

研究機関の名称 有限会社メディカル・リサーチ・サポート
職名：データマネジメント責任者 氏名：奥田 衣里
住所 〒541-0042 大阪市中央区今橋 3-2-17-2F
電話番号 06-6202-5446 FAX 06-6202-5445

【共同研究機関】

岡山大学関連施設) 以下参加施設

赤磐医師会病院	副院長	柚木 直子
岡山済生会総合病院	内科診療部長、内視鏡センター長	那須 淳一郎
岡山市立市民病院	消化器内科主任部長	西村 守
岡山赤十字病院	消化器内科副部長	井上 雅文
香川県立中央病院	院長補佐、消化器内科診療科長	稲葉 知己
済生会今治病院	内科主任部長	宮池 次郎
四国がんセンター	内視鏡科医長	堀 伸一郎
住友別子病院	消化器内科長	松原 稔
津山中央病院	院長補佐	竹中 龍太
姫路赤十字病院	第二内科部長	高谷 昌宏
広島市立広島市民病院	内視鏡内科主任部長	中川 昌浩
福山医療センター	消化器内科医長、内視鏡センター長	豊川 達也
福山市民病院	内科科長	小林 沙代
三豊総合病院	消化器科副医長	山内 健司

【各施設の倫理委員会】

本試験の参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理委員会で承認されなければならない。試験中に本研究実施計画書および患者への説明文書の改訂がなされた場合は、各施設の倫理委員会で承認されなければならない。倫理委員会の承認が得られた場合、各施設の代表者は承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。データセンターは各施設の倫理委員会の承認を確認後、当該施設からの症例登録を受け付ける。

作成日 2018年3月7日
計画書案 第1.0版作成

1. 研究の目的及び意義

(1) 研究の背景及び目的

2012年に抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン¹が発表され、ワルファリンまたはダビガトラン内服者に対して出血高危険度の内視鏡を行う際には血栓症リスクを低減する目的でヘパリン置換が推奨された。その後、出血高危険度の内視鏡の1つである内視鏡的胃粘膜下層剥離術(胃ESD)を行う際にワルファリンをヘパリン置換すると後出血リスクが非常に高いことが次第と明らかとなってきた²⁻⁵。しかし、既報はいずれも症例数が少なく(16~27例)²⁻⁵、報告間での後出血率のばらつきが多い(24~57%)²⁻⁵。また、直接経口抗凝固薬(DOAC)はダビガトランに加え、現在リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンも本邦で使用可能となっているが、DOAC服用者の胃ESD後の出血について検討した報告は後ろ向きの報告が1報のみであり⁶、DOACをヘパリン置換した症例は16例しか含まれていない。そこで、抗凝固薬(ワルファリンまたはDOAC)をヘパリン置換して胃ESDを行った患者を対象とし、後出血のリスクを検討するための多施設後ろ向き観察研究を計画した。

(2) 予想される医学上の貢献及び意義

本研究により抗凝固薬(ワルファリンまたはDOAC)をヘパリン置換して行う胃ESDの後出血リスクが明らかとなれば、抗凝固薬服用中の患者に胃ESDを行う際、従来通りヘパリン置換を続けるべきか、またヘパリン置換を行わない別の方法を検討すべきか、問題提起することで、抗凝固薬服用中の患者の胃ESDを将来より安全に行うことに貢献できる可能性がある。

2. 研究の科学的合理性の根拠

ワルファリンをヘパリン置換し胃ESDを行った際の後出血リスクを検討した既報の症例数は16-27例と少ない²⁻⁵。また、DOACをヘパリン置換し胃ESDを行った際の後出血リスクを検討した既報は1報のみであり、症例数も16例と少ない。岡山大学病院で過去に行われた後ろ向き研究のデータ³から岡山大学病院単施設では抗凝固薬服用者の胃ESD症例は1年間に約5例しかないため、検討に必要な症例数を集積するためには、多施設での症例集積が必要であると考えられた。共同研究機関14施設への事前アンケート調査から、共同研究機関全体では抗凝固薬服用者の胃ESD症例は1年間に約50例が見込まれたため、2年間のデータを収集すれば、抗凝固薬(ワルファリンまたはDOAC)をヘパリン置換して行った胃ESD例を約100例集積することが可能であると考えた。ヘパリン置換を行い胃ESDを行う際には後出血が最も問題視されているため²⁻⁵、主要評価項目は胃ESD後28日以内の後出血の発生割合とした。

3. 研究の方法及び期間

(1) 研究方法の概要

早期胃癌または胃腺腫に対して抗凝固薬(ワルファリンまたはDOAC)をヘパリン置換して胃ESDを行った患者を対象とし、後出血リスクを検討することで、ヘパリン置換の安全性を検証する。

(2) 研究のデザイン

岡山大学主管・多施設共同・後ろ向き観察研究

(3) 研究対象者の選定方針

対象疾患：早期胃癌、胃腺腫

早期胃癌：粘膜または粘膜下層に留まる胃癌。病型は問わない。

対象患者：2015年7月1日～2017年6月30日の間に胃ESDを施術された早期胃癌もしくは胃腺腫の症例で以下の選択基準を満たすもの。但し、除外基準の1項目以上を満たす場合は除外する。

1) 選択基準

- ① ワルファリンまたはDOACによる抗凝固療法を実施していた患者
- ② 治療時の年齢が20歳以上の患者
- ③ Performance status (ECOG)が0～2の患者
- ④ 治療前のヘモグロビン ≥ 9 g/dLの患者
- ⑤ 治療前の血小板数 $\geq 100,000 / \mu\text{L}$ の患者
- ⑥ 治療前のAST・ALT ≤ 150 U/Lの患者

2) 除外基準

- ① 周術期にヘパリン置換せずに抗凝固薬を休薬または継続した患者
- ② 臨床的に出血傾向を認めていた患者
- ③ 妊娠中、授乳中の患者
- ④ 透析中の患者
- ⑤ 胃切除術後または胃管再建術後の患者

(4) 予定する研究対象者数

全体で100人〔内訳：岡山大学病院10人、関連施設90人（各施設6～7人ずつ）〕

(5) 対象者数の設定根拠

本研究は日常診療下の観察研究であり、研究期間内での実施可能数として設定した。

(6) 評価の項目及び方法

1) 主要評価項目

胃ESD後28日以内の後出血の発生割合

2) 副次的評価項目

- ① コントロール不能の術中出血（手術、IVRへの移行、輸血が必要）の発生割合
- ② 胃ESD後28日以内の全ての血栓・塞栓症の発生割合
- ③ 後出血と関連する因子（抗血小板薬の併用、酸分泌抑制薬の種類、セカンドルック内視鏡の有無など）についての解析
- ④ 胃ESD後28日以内の全ての有害事象発生割合

※後出血の定義：吐血または下血またはHb2g/dL以上の低下を認め、かつ、内視鏡検

査で確認された胃 ESD 後潰瘍からの出血または胃内の血液貯留を認める場合。

(7) 統計解析方法

後出血と関連する因子の検討を行う際に単変量解析を行う。後出血のイベント数に応じて多変量解析を行う可能性がある。

本研究は日常診療における後ろ向きの観察研究であり、不適格例はフローチャートに理由を明記し、最終解析からは除外する。また、欠損値も同様に最終解析からは除外する。

(8) 観察の対象となる治療方法

胃 ESD の前日までに抗凝固薬（ワルファリンまたは DOAC）を休薬し、ヘパリンに置換する。胃 ESD 当日にヘパリンを中止後に胃 ESD を施行する。胃 ESD 後、止血されていることが確認された後にヘパリン、抗凝固薬、または両方を再開する。

(9) 観察および検査項目（用いる試料・情報）とその実施方法

以下の項目について、診療録からデータを収集し、そのデータを本研究に利用する。これらはすべて日常診療で実施された項目であり、既存の情報である。

- 1) 患者基本情報：年齢、性別、病名、内服中の抗凝固薬、内服中の抗血小板薬、併存疾患、既往歴、ピロリ菌感染、病変の部位と UL 所見、ESD 施行時間、ESD 施行後の予防止血、病変の病理所見での大きさ、ESD 後の切除標本の大きさ、術中偶発症、術後 28 日目までの偶発症、一括切除、R0 切除、酸分泌抑制剤、セカンドルック内視鏡、サードルック内視鏡。
- 2) 血液検査：ヘモグロビン値、血小板数、PT-INR、APTT、AST、ALT。

(10) 研究対象者の研究参加予定期間

本研究は後ろ向き研究であり、該当しない。

(11) 研究参加者に対する研究終了（観察期間終了）後の対応

本研究は後ろ向き研究であり、該当しない。

(12) 研究参加の中止基準

本研究は後ろ向き研究であり、該当しない。

(13) 研究の変更，中断・中止，終了

1) 研究の変更

本研究の研究実施計画書や同意説明文書等の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ研究倫理審査専門委員会の承認を必要とする。

2) 研究の中断・中止

研究責任者は、以下の事項に該当する場合は、研究実施継続の可否を検討する。

- ① 研究対象者の組み入れが困難で、予定症例数に達することが極めて困難であると判断されたとき。
- ③ 研究倫理審査専門委員会により、研究実施計画等の変更の指示があり、これを受入れ

ることが困難と判断されたとき。研究責任者は、研究倫理審査専門委員会により停止又は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。

また、研究の中断または中止を決定した時は、遅滞なく病院長及び研究科長にその理由とともに文書で報告する。

3) 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は遅滞なく研究終了報告書を病院長及び研究科長に提出する。

(14) 研究実施期間

2018年3月開催の研究倫理審査専門委員会承認後～2019年3月31日

(15) 他機関への試料・情報の提供

①年齢、性別、病名、内服中の抗凝固薬、内服中の抗血小板薬、併存疾患、既往歴、ピロリ菌感染、病変の部位とUL所見、ESD施行時間、ESD施行後の予防止血、病変の病理所見での大きさ、ESD後の切除標本の大きさ、術中偶発症、術後28日目までの偶発症、一括切除、R0切除、酸分泌抑制剤、セカンドルック内視鏡、サードルック内視鏡などの患者情報とヘモグロビン値、血小板数、PT-INR、APTT、AST、ALTなどの血液検査情報を匿名化した状態で以下のデータセンターに送信し登録する。

②データセンター

有限会社メディカル・リサーチ・サポート
〒541-0042 大阪市中央区今橋3-2-17-2F
TEL 06-6202-5446 FAX 06-6202-5445
データマネジメント責任者：奥田 衣里

③本研究で得られた情報を二次利用することが有益であると研究実施責任者医師が判断した場合は、個人情報保護に細心の注意を払い、情報を二次利用する。その際には改めて研究実施計画書を作成し、必要な場合には改めて倫理審査委員会の承認を受ける。

4. インフォームド・コンセントを受ける手続き

(1) 手続き方法

研究について拒否機会を設けた情報公開を行う。

(2) 同意取得の具体的方法

本研究は、倫理指針の「人体から取得された試料を用いない研究」に該当し、研究者等は必ずしも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要しないが、インフォームド・コンセントを受けない場合には、研究に用いられる情報の利用目的を含む当該研究についての情報を研究対象者等に通知し、又は公開し、研究が実施又は継続されることについて、研究対象者が拒否できる機会を保障する。そのため、本研究では委員会で承認の得られた文書を岡山大学病院ホームページに掲載、さらに院内の内科外来と内視鏡室にポスターを掲示することにより、情報公開を行うこととする。

情報公開文書については、別紙参照のこと。

5. 個人情報等の取扱いと匿名化の方法

(1) 個人情報の取扱い

本研究に係るすべての研究者は、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

研究実施に係る情報を取扱う際は、研究独自の番号を付して管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。情報をデータセンター、研究事務局等の関連機関に送付する場合はこの番号を使用し、研究対象者の氏名、住所などの情報が院外に漏れないよう十分配慮する。また、研究の結果を公表する際は、氏名、住所などの研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。研究の目的以外に、研究で得られた研究対象者の情報を使用しない。

(2) 匿名化の方法

患者情報（年齢、性別、病名、内服中の抗凝固薬、内服中の抗血小板薬、併存疾患、既往歴、ピロリ菌感染、病変の部位とUL所見、ESD施行時間、ESD施行後の予止血、病変の病理所見での大きさ、ESD後の切除標本の大きさ、術中偶発症、術後28日目までの偶発症、一括切除、R0切除、酸分泌抑制剤、セカンドルック内視鏡、サードルック内視鏡）と血液検査情報（ヘモグロビン値、血小板数、PT-INR、APTT、AST、ALT）を各施設で取得した時点において、氏名、生年月日などの直ちに個人を特定出来る情報を削除し匿名化する。匿名化された情報をデータセンターに送信し登録する。登録は施設名と各施設の施設IDを用いて行われる。データセンターにおける患者の同定や照会は、施設名と各施設の施設IDを用いて行われ、患者名など第三者が直接患者を識別できる情報での参加施設とデータセンターのやり取りは行わない。本臨床試験で発生するデータは、データセンターの鍵のかかるキャビネットに厳重に保管される。

6. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

(1) 研究対象者に生じる負担、予測されるリスク

本研究は後ろ向き観察研究のため、対象患者に対する負担やリスクは生じない。

(2) 予測される利益

本研究は後ろ向き観察研究のため、研究対象者に直接の利益は生じない。

(3) 総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

本研究は後ろ向き観察研究であり、対象患者に対する負担やリスクは生じないため、特段の対策は講じない。

7. 試料・情報等の保管及び廃棄の方法

(1) 本研究で得られた情報

本研究で収集した情報は、研究の中止または研究終了後5年が経過した日までの間、各施設の施錠可能な場所（当院では消化器内科医局）で保存し、その後は、個人情報に十分注意

して、情報はコンピュータから専用ソフトを用いて完全抹消し、紙媒体(資料)はシュレッダーにて裁断し廃棄する。保管している情報を他の研究で用いる場合は、研究倫理審査専門委員会にて承認を得る。保管期間終了後は情報を廃棄する。保管する情報からは氏名、生年月日などの直ちに個人を特定できる情報を削除し保管する。

保管が必要な理由：研究終了後も論文作成やデータ確認、他の研究への二次利用の可能性があるため。

(2) 研究に用いられる情報に係る資料

研究責任者は、研究等の実施に係わる重要な文書（申請書類の控え、病院長・研究科長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、その他、データ修正履歴など研究に用いられる情報の裏付けとなる資料または記録等）を、研究の中止または研究終了後5年が経過した日までの間、施錠可能な場所（岡山大学消化器内科医局）で保存し、その後は個人情報に十分注意して廃棄する。

8. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究責任者は以下について文書により研究機関の長に報告する。なお、①については、年1回の報告を行い、②以降の項目は、適宜報告するものとする。

- ① 研究の進捗状況
- ② 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えようと考えられるものを得た場合
- ③ 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
- ④ 研究が終了(停止・中止)した場合
- ⑤ 研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合

9. 研究の資金源等、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

本研究は、研究責任者が所属する診療科（岡山大学消化器内科）の研究費で実施する。また、利益相反はなく、その点を利益相反マネジメント委員会に申告する。

10. 公的データベースへの登録

介入研究ではないため登録していない。

11. 研究結果の発表・公開

本試験計画に基づいて実施された研究成績は前術の共同研究者全員のものとし、本研究に参加した研究者の合意のもとに、試験終了後しかるべき国内外の学会及び英文誌に公表する。また、結果を公表する際は、研究対象者等及びその関係者の人権又は研究担当者等及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で行う。

12. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応方法

研究代表者

岡山大学病院 消化器内科 教授 岡田 裕之
〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1
TEL：086-235-7219（平日：8時30分～17時15分）
FAX：086-225-5991（平日昼間、平日夜間、祝祭日）

研究事務局

岡山大学病院 消化器内科 医員 濱田 健太
〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1
TEL：086-235-7219（平日：8時30分～17時15分）
FAX：086-225-5991（平日昼間、平日夜間、祝祭日）

データセンター

有限会社メディカル・リサーチ・サポート
データマネジメント責任者 奥田 衣里
住所：〒541-0042 大阪府中央区今橋 3-2-17-2F
TEL：06-6202-5446（平日：8時30分～17時15分）
FAX：06-6202-5445（平日昼間、平日夜間、祝祭日）

三豊総合病院

内科 医長 山内 健司
〒769-1695 香川県観音寺市豊浜町姫浜 708
TEL：0875-52-3366（平日：8時15分～17時15分）
FAX：0875-52-4936（平日昼間、平日夜間、祝祭日）

1 3. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

本研究は、治療時の年齢が20歳以上の患者を対象にした後ろ向き観察研究のため、該当しない。

1 4. インフォームド・アセントを受ける場合の手続き

本研究は、治療時の年齢が20歳以上の患者を対象にした後ろ向き観察研究のため、該当しない。

1 5. 緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況での研究に関する要件の全てを満たしていることについて判断する方法

本研究は後ろ向き観察研究のため、該当しない。

1 6. 研究対象者等への経済的負担又は謝礼

本研究は後ろ向き観察研究のため、該当しない。

1 7. 重篤な有害事象が発生した際の対応

本研究は後ろ向き観察研究のため、該当しない。

1 8. 健康被害に対する補償の有無及びその内容

本研究は後ろ向き観察研究のため、該当しない。

19. 研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

本研究は後ろ向き観察研究のため、該当しない。

20. 研究実施に伴う重要な知見が得られる場合に関する研究結果の取扱い

本研究は後ろ向き観察研究のため、該当しない。

21. 委託業務内容及び委託先の監督方法

本研究では、データ収集と管理に関しては、全てデータセンター（有限会社メディカル・リサーチ・サポート）への外部委託とする。

22. 本研究で得られた試料・情報を将来の研究に用いる可能性

本研究で得られた情報を二次利用することが有益であると研究実施責任者医師が判断した場合は、個人情報の保護に細心の注意を払い、情報を二次利用する可能性がある。その際には改めて研究実施計画書を作成し、必要な場合には改めて倫理審査委員会の承認を受ける。

23. モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

本研究は後ろ向き観察研究のため、該当しない。

24. 参考資料・文献リスト

- 1) Fujimoto K, Fujishiro M, Kato M et al. Guidelines for gastroenterological endoscopy in patients undergoing antithrombotic treatment. *Dig Endosc* 2014; 26: 1-14.
- 2) Yoshio T, Nishida T, Kawai N et al. Gastric ESD under Heparin Replacement at High-Risk Patients of Thromboembolism Is Technically Feasible but Has a High Risk of Delayed Bleeding: Osaka University ESD Study Group. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 365830.
- 3) Gotoda T, Hori K, Iwamuro M et al. Evaluation of the bleeding risk with various antithrombotic therapies after gastric endoscopic submucosal dissection. *Endosc Int Open* 2017; 5: E653-E662.
- 4) Takeuchi T, Ota K, Harada S et al. The postoperative bleeding rate and its risk factors in patients on antithrombotic therapy who undergo gastric endoscopic submucosal dissection. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 136.
- 5) Matsumura T, Arai M, Maruoka D et al. Risk factors for early and delayed post-operative bleeding after endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasms, including patients with continued use of antithrombotic agents. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 172.
- 6) Yoshio T, Tomida H, Iwasaki R et al. Effect of direct oral anticoagulants on the risk of delayed bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2017; 29: 686-694.