

## 国立循環器病研究センター倫理委員会(第 245 回)議事要旨

日 時：平成 28 年 5 月 20 日(金) 10:05～12:00

場 所：国立循環器病研究センター 特別会議室

出席者：田邊委員長、宮武委員、瀬戸山委員、森田委員、齋藤委員、  
安田委員、望月委員、豊田委員、杉町委員、宮里委員、中川委員

### ○迅速審査課題判定報告①

以下の課題は、観察研究等研究対象者に最小限の危険を超える危険を含まない研究計画等であり、いずれも問題はないため、承認とした。

- 1) 近赤外線分光法を用いた脳組織酸素飽和度測定に影響を与える因子の研究  
申請者：手術部手術室医長 吉谷 健司
- 2) 川崎病冠動脈障害における冠動脈石灰化出現に関する研究  
申請者：小児循環器部医長 津田 悦子
- 3) 脳主幹動脈急性閉塞/狭窄に対するアピキサバンの効果に関する観察研究  
Impact of Apixaban on clinical outcome of the patients with Large Vessel Occlusion or stenosis (ALVO)  
申請者：脳血管内科部門長 豊田 一則
- 4) 補助人工心臓装着後患者を対象とするワルファリンによる抗凝固療法の最適化に向けた研究  
申請者：薬剤部特任副薬剤部長 和田 恭一
- 5) 脳卒中研究者新ネットワークを活用した脳・心血管疾患における抗血栓療法の実態と安全性の解明 The Second Bleeding with Antithrombotic Therapy Study (BAT2)  
申請者：脳血管内科部門長 豊田 一則
- 6) 患者特性および病態を考慮した心臓リハビリテーションの有効性とその機序に関する後ろ向き観察研究(研究計画の変更)  
申請者：循環器病リハビリテーション部長 後藤 葉一
- 7) 急性心筋梗塞地域連携パスに関する多施設症例登録研究(研究計画の変更)  
申請者：循環器病リハビリテーション部長 後藤 葉一
- 8) 地域住民を対象とするホルター心電計の心電図異常に関する疫学研究(研究計画の変更)  
申請者：予防健診部長 宮本 恵宏
- 9) 心臓血管内科集中治療室における早期リハビリテーションに関する安全性の検討(研究計画の変更)  
申請者：看護部 CCU 病棟看護師 玉城 雄也
- 10) 日本における補助人工心臓に関連した市販後のデータ収集 (J-MACS) (研究計画の変

更)

申請者：移植医療部長 福嶋 教偉

- 11) 「急性期ラクナ梗塞に対する新たな病態解明」に関する研究 (研究計画の変更)

申請者：脳血管内科医長 横田 千晶

- 12) 都市部一般住民コホート研究 (吹田研究) 付随研究 2016

申請者：予防健診部長 宮本 恵宏

- 13) 遺伝性高コレステロール血症に関わる遺伝子の解析 (研究計画の変更)

申請者：病態代謝部長 斯波 真理子

- 14) マルファン症候群等類縁動脈疾患の病因解明のための遺伝子解析 (研究計画の変更)

申請者：臨床研究部長 北風 政史

#### ○迅速審査課題判定報告② (軽微な変更)

以下の課題は、研究者の交替等による軽微な研究計画の変更等であり、いずれも問題はないため、予備調査担当委員の判定により承認とした旨の報告。

- 15) 植込型非拍動流型左室補助人工心臓装着前後の後天性 von Willebrand 症候群診断に関する前向き観察研究 (研究計画の変更)

申請者：移植医療部医師 中島 誠子

- 16) 心臓移植患者における免疫抑制剤の血中濃度と副作用及び拒絶反応の関連性に関する後ろ向き観察研究 (研究計画の変更)

申請者：薬剤部特任副薬剤部長 和田 恭一

- 17) J-BRAND Registry (Japan-Based clinical ReseArch Network for Diabetes Registry) (研究計画の変更)

申請者：動脈硬化・糖尿病内部長 細田 公則

- 18) タクロリムス代謝酵素 CYP3A5 の遺伝子多型解析による心臓移植後患者の個別化免疫抑制療法確立 (研究計画の変更)

申請者：薬剤部薬剤師 松田 紗知

- 19) アミオダロン適正使用推進のための甲状腺機能異常の発症要因に関する検討 (研究計画の変更)

申請者：薬剤部特任副薬剤部長 和田 恭一

- 20) 急性期脳卒中患者における認知機能障害の的確な評価に関する研究 (研究計画の変更)

申請者：脳神経内科医長 猪原 匡史

- 21) 血栓性微小血管症の遺伝的背景に関する研究 (研究計画の変更)

申請者：分子病態部長 小亀 浩市

- 22) 脳卒中急性期医療の地域格差の可視化と縮小に関する研究 (研究計画の変更)

申請者：循環器病統合情報センター室長 西村 邦宏

23) 呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の多施設共同前向き症例登録研究

Japan Respiratory PH Study (研究計画の変更)

申請者：心臓血管内科部門肺循環科医師 福井 重文

24) 動脈硬化性疾患の危険因子の性差と予防に関する多施設共同前向きコホート研究  
(研究計画の変更)

申請者：副院長 安田 聡

25) 安定型冠動脈疾患を合併する非弁膜症性心房細動患者における

リバーロキサバン単剤療法に関する臨床研究 (研究計画の変更)

申請者：副院長 安田 聡

26) 2型糖尿病患者の左室拡張機能に対するテネリグリプチンの予防・抑制効果に関する  
臨床試験 (研究計画の変更)

申請者：臨床研究部長 北風 政史

27) 日本人高齢者を対象としたアピキサバンの有効性・安全性に関する検討

: 医師主導型多施設共同前向きコホート研究 (研究計画の変更)

申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾

28) 胎児心臓 MRI による先天性心疾患児の循環動態および心機能評価法に関する探索的  
研究 (研究計画の変更)

申請者：周産期・婦人科部長 吉松 淳

29) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) 患者における Riociguat の効果に関する観察研究  
(研究計画の変更)

申請者：心臓血管内科部門肺循環科医師 福井 重文

30) 心臓移植患者の歯科診療の最適化に関する研究—心臓移植前後の歯科診療時の管理  
および歯科診療内容に関する後ろ向き観察研究 (研究計画の変更)

申請者：外来部医師 鏡内 肇

31) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) 患者におけるバルーン肺動脈形成術 (BPA) 後の肺  
障害および血行動態に關与するバイオマーカーに関する観察研究 (研究計画の変更)

申請者：心臓血管内科部門肺循環科医師 福井 重文

32) 多目的コホート研究 (JPHC Study) (研究計画の変更)

申請者：予防健診部医長 小久保 喜弘

33) 心機能障害と閉塞性呼吸機能障害の相互作用に関する臨床的研究 (研究計画の変更)

申請者：呼吸器・感染症制御部医長 佐田 誠

34) 植込型非拍動流型左室補助人工心臓装着症例における後天性 von Willebrand 症候群  
診断に関する後ろ向き観察研究 (研究計画の変更)

申請者：移植医療部医師 中島 誠子

- 35) 生体材料へのヒト血漿タンパク質吸着性の評価 (研究計画の変更)  
申請者：生体医工学部長 山岡 哲二
- 36) 難治性心血管系感染症に対する抗菌薬使用状況の横断調査 (Survey of Antimicrobial use in Patients with Refractory cardiovascular Infection; SAPRI) (研究計画の変更)  
申請者：呼吸器・感染症制御部医長 佐田 誠
- 37) トホグリフロジンの安全性および有効性の検討 -前向き観察研究 (研究計画の変更)  
申請者：動脈硬化・糖尿病内部長 細田 公則
- 38) 肺高血圧症・遺伝性出血性血管拡張症等の病因解明のための遺伝子解析 (研究計画の変更)  
申請者：臨床研究部長 北風 政史
- 39) インドシアニングリーンを用いた色素希釈法によるチアノーゼ性先天性心疾患術後右心不全患者の血行動態評価に関する研究 (研究計画の変更)  
申請者：小児循環器部医長 大内 秀雄
- 40) レセプトおよびDPCデータを用いた心疾患における医療の質に関する研究 (研究計画の変更)  
申請者：副院長 安田 聡
- 41) 心血管疾患患者における血糖コントロールと心血管イベントに関する研究 (研究計画の変更)  
申請者：冠疾患科部長 野口 暉夫

### ○多施設共同研究において発生した重篤な有害事象に関する報告

- 1) 非弁膜症性心房細動患者の脳卒中および全身性塞栓症に対するリバーロキサバンの有効性と安全性に関する登録観察研究  
申請者：副院長 安田 聡

事象内容：飲酒後頭部打撲にて東大阪市立総合病院受診。右慢性硬膜下血腫。7月22日手術。術後よりイグザレルト中止。術後経過良好。7月28日よりイグザレルト再開。7月31日退院。

審議結果：右慢性硬膜下血腫について、本有害事象と試験薬との因果関係は否定できないが継続は可とする。

- 2) 非弁膜症性心房細動患者の脳卒中および全身性塞栓症に対するリバーロキサバンの有効性と安全性に関する登録観察研究  
申請者：副院長 安田 聡

事象内容：1件目の続き。退院後8月28日に右慢性硬膜下血腫再発認め手術目的のため再入院。

審議結果：右慢性硬膜下血腫について、本有害事象と試験薬との因果関係は否定できな

いが継続は可とする。

- 3) 非弁膜症性心房細動患者の脳卒中および全身性塞栓症に対するリバーロキサバンの有効性と安全性に関する登録観察研究

申請者：副院長 安田 聡

事象内容：空咳出現。箕面市立病院外来受診。間質性肺炎の疑い。内服をエリキユースに変更。

審議結果：イグザレルトの副作用として間質性肺炎が起こりうることは既に添付文書で報告されていることであるので、継続は可とする。

- 4) 非弁膜症性心房細動患者の脳卒中および全身性塞栓症に対するリバーロキサバンの有効性と安全性に関する登録観察研究

申請者：副院長 安田 聡

事象内容：炎症反応高値で吹田市民病院受診。盲腸憩室炎を疑う所見をみとめ入院。入院中イグザレルトの中止はなし。

審議結果：因果関係は完全に否定されないものの、その関係は極めて薄いものとする。継続は可とする。

- 5) 非弁膜症性心房細動患者の脳卒中および全身性塞栓症に対するリバーロキサバンの有効性と安全性に関する登録観察研究

申請者：副院長 安田 聡

事象内容：2016年1月7日より血尿認めイグザレルト自己にて中止。1月9日昼より排尿なく市立芦屋病院救急外来受診。1月10日に救急外来再受診。導尿にて多量の排尿あり。導尿目的入院。1月13日より尿閉も改善したためイグザレルト再開。再開後、自己導尿にて血尿認めイグザレルト再度中止。1月15日退院。1月16日日本人判断でイグザレルト再開。

審議結果：本有害事象と試験薬との因果関係は否定できないが継続は可とする。継続は可とする。

- 6) 非弁膜症性心房細動患者の脳卒中および全身性塞栓症に対するリバーロキサバンの有効性と安全性に関する登録観察研究

申請者：副院長 安田 聡

事象内容：阪大病院受診。下咽頭がんで死亡

審議結果：因果関係は完全に否定されないものの、その関係は極めて薄いものとする。継続は可とする。

- 7) 非弁膜症性心房細動患者の脳卒中および全身性塞栓症に対するリバーロキサバンの有効性と安全性に関する登録観察研究

申請者：副院長 安田 聡

事象内容：悪性リンパ腫の診断で市立吹田市民病院に入院。その後、抗がん剤治療のため入退院を繰り返している。脳卒中などは起こしていないが脊髄転移などもあるとのこと。イグザレルト継続して内服していたが、抗がん剤治療を繰り返すため現在は服薬していない。

審議結果：因果関係は完全に否定されないものの、その関係は極めて薄いものとする。  
継続は可とする。

## ○重篤な有害事象に関する報告

### 8) 新世代超音波造影剤ペルフルブタンを用いた頭頸部血管領域における評価法の確立と診断への応用

申請者：脳神経内科医師 齋藤 こそえ

事象内容：2016年2月24日、ソナゾイド造影剤(0.5ml)静注を用いて造影超音波検査を行った(15時頃)後、2時間後までは症状なし。夕食後より頻回に下痢があり2月25日一旦退院していたが、同日緊急外来を受診し点滴処置(ソルデム1500ml)を行い帰宅。2月29日に下痢が持続し食事がとれないとのことで入院、補液を行い3月7日に退院した。

審議結果：ソナゾイドの下痢：卵アレルギーの患者で投与を注意するように記載あり。被験者の卵アレルギーの有無を確認すること。本有害事象と試験薬との因果関係は否定できないが継続は可とする。継続は可とする。

### 9) 非弁膜症性心房細動患者の脳卒中および全身性塞栓症に対するリバーロキサバンの有効性と安全性に関する登録観察研究

申請者：副院長 安田 聡

事象内容：2015年7月23日左上肢の違和感と歩行時ふらつきにより入院。その日は、イグザレルトは内服できていなかった。頭部MRI DWI画像で延髄右外側に梗塞巣を認めMR Aで右椎骨動脈閉塞を認めた。症状は徐々に改善した。イグザレルト内服下での再発でありエリキューズへ切り替えを行い、7月30日 左半身感覚低下は消失、8月3日に後遺症なく自宅退院した。

審議結果：本有害事象と試験薬との因果関係は否定できないが継続は可とする。継続は可とする。

### 10) 非弁膜症性心房細動患者の脳卒中および全身性塞栓症に対するリバーロキサバンの有効性と安全性に関する登録観察研究

申請者：副院長 安田 聡

事象内容：2015/11/30～12/11 入院。検査にて左膝窩動脈の閉塞と診断。急性発症 Af による心内血栓および、奇異性塞栓症疑い。

審議結果：因果関係は完全に否定されないものの、その関係は極めて薄いものとする。  
継続は可とする。

- 1 1) 非弁膜症性心房細動患者の脳卒中および全身性塞栓症に対するリバーロキサバンの有効性と安全性に関する登録観察研究

申請者：副院長 安田 聡

報告内容：右同名半盲を発現。MRI・MRA 検査実施。急性期の脳梗塞所見もなく、脳内の動脈に明らかな狭窄はなし。

審議結果：TIA と考えられ、本試験研究で用いた薬剤との関係は完全には否定できないがその可能性は薄い。継続は可とする。

### ○他の共同研究機関で発生した重篤な有害事象に関する報告

- 1 2) 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験

申請者：周産期・婦人科医師 三好 剛一

報告内容：胎児頻脈性不整脈に対しての経胎盤的不整脈薬投与ということで、VT が出現。

審議結果：こういった対象の患者に対して行う治療のため、予想されうる。継続は可とする。

### ○研究終了報告 11件

- 1) 非弁膜症性心房細動患者の脳卒中および全身性塞栓症に対するリバーロキサバンの有効性と安全性に関する登録観察研究

申請者：副院長 安田 聡

- 2) 色素性母斑切除標本からの脱細胞化に関する研究

申請者：生体医工学部長 山岡 哲二

- 3) 心内インピーダンス (ICI) と心不全患者管理に関連する臨床マーカを比較し、ICI 測定の臨床的妥当性を実証する前向き非無作為化多施設共同研究

申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾

- 4) 新人看護師のストレス要因の経時的変化と離職意向との関連

申請者：看護部看護師長 坂口 幸子

- 5) デバイス植え込み患者の外来看護相談に関する後ろ向き観察研究

申請者：看護部外来看護師 寺崎 経子

- 6) ペースメーカー新規植え込み術 (ワルファリンなし) クリティカルパスのバリエーション調査による現状分析と今後の課題

申請者：看護部 7 東病棟副看護師長 菊山 智美

- 7) 心房細動アブレーション：ダビガトラン or アピキサバン内服患者のクリティカルパスのバリエーション調査による現状分析と今後の課題

申請者：看護部 7 東病棟副看護師長 菊山 智美

- 8) 糖尿病・高脂血症・肥満など代謝性疾患に関する疾患感受性遺伝子同定に関する研究

申請者：分子生物学部長 森崎 隆幸

- 9) 高圧法（超高圧法）による PRP 活性化方法の検討

申請者：生体医工学部長 山岡 哲二

- 10) ヒト血液を用いた機能性生体材料の評価

申請者：生体医工学部長 山岡 哲二

- 11) Andersen-Tawil 症候群患者に生じる心室性不整脈に対するフレカイニドの有効性と安全性に関する探索的臨床研究

申請者：不整脈科医師 宮本 康二

## ○通常審査議題

- 1) マルファン症候群及び類縁動脈疾患の遺伝子解析研究【継続審議】

申請者：創薬オミックス解析センター特任部長 南野 直人

審議結果：承認

- ・患者さんご家族への説明文書に関して、検査の必要性についての具体的な説明文書を追加してください。また、家族については、マルファンその他の疾患の説明を疾患知識がない方にも理解できるように説明文書を追加してください。
- ・説明文書について、結果を告知することで不利益が生じる場合があるということと、情報管理の問題で、漏えいした場合の不利益ということを分けて書いてください。

概要：前回の指摘事項、明らかな病気のない家族に対して、なぜ今はそういう病気ではない家族の方が受ける意味があるのかという点について書いた説明文書が必要であるということ。それから、全ゲノム検索の結果についての告知について、何がわかるのか、どこまで知りたいかについての告知と意思表示を求めること。それから、保険適用について修正すること、以上の3点。

主な審議内容：

- ・バイオバンク同意が得られない場合は、遺伝子検査等データは今回の研究に用いないのですか？  
→現時点では研究への使用は考えておりません。
- ・検査の必要性に関する具体的な説明を

→追加します。

- ・説明文書「結合組織が弱くなる」の意味が通りにくい。

→修正します。

- ・希望があれば遺伝子結果を知ることができるので（特に発症していない家族の場合、知ってしまった場合保険加入の際に保険会社への告知義務違反になる可能性があるなど、結果がもれなくても、結果を知ることによって本人の不利益になる場合がある。
- ・ゲノム指針では原則告知になっているため、説明することにより、知ることに関する自己決定を阻害するのでは？
- ・情報管理によるデメリットと検査自体を行うこと（結果が判明してしまうこと）によるデメリットがあるため、記載内容を区別して記載することが望ましい。

## 2) フッ化ナトリウム-ポジトロン断層法 (NaF-PET) を用いた不安定動脈硬化巣描出法の確立

およびその基礎的背景の検証を行う探索的研究

申請者：冠疾患科部長 野口 暉夫

審議結果：承認

- ・特になし

概要：急性冠症候群（急性心筋梗塞・不安定狭心症）に陥る危険度の高い冠動脈硬化巣（不安定プラーク）の破綻を発症前に予測できる生体指標の開発がなされれば、同症の発症抑制や予防を目的とした先制医療が可能となる。本研究ではプラーク不安定化の重要な要因であるプラーク内石灰化の活動性をフッ化ナトリウム-ポジトロン断層法 ( $^{18}\text{F}$ -sodium fluoride (NaF)-PET/CT) にて表現することにより冠動脈・大動脈疾患における不安定プラークの検出は可能かを明らかにすること、またその画像診断の基礎技術を構築することが目的である。

主な審議内容：

- ・不安定プラークの同定がメインであり、タイトル等で石灰化を強調しなくてもいいのでは？
- ・フッ化ナトリウムは骨に親和性があるといわれていると思いますが、不安定プラークに化骨の活性が上がっているという仮説ですか？どのようなものを採血するのですか？  
→CRP やオステオポンチンなどを考えています。
- ・不安定な石灰化初期のプラークが対象であって、石灰化が出来上がってしまったものを対象にするのはわかりにくいのでは？  
→その通りです。
- ・説明文書には石灰化のことしか書いていないので、研究の趣旨がわかりにくい。
- ・結果は患者に伝えるのか？

→そこまで確立したものではないので説明しない。本研究はあくまで参考データであり、介入にはつながらない。

3) 薬剤性肝障害患者由来試料を用いた市販医薬品で引き起こされる特定患者に特異的な有害事象の評価に関する研究

申請者：薬剤部長 老田 章

審議結果：承認

・特になし。

概要：医薬品候補化合物はまず非臨床試験において毒性プロファイルを確認し、そのプロファイルが許容される場合に臨床試験へ移行する。しかし薬剤性肝障害(Drug-induced liver injury, 以下DILI)等では、非臨床試験で肝機能異常等の毒性が認められなかったにもかかわらず、臨床試験或いは市販後にDILIが認められることがある。またこのような肝障害ではその発生頻度も低く、特定の患者に特異的な有害事象と考えられる場合が多い。そこでDILIを発症した患者由来の末梢血単核細胞(peripheral blood mononuclear cell, 以下PBMC)を用い、実験室レベルで特定患者に認められるDILIの発生を予測できる手法を開発することを本研究の目的とする。

主な審議内容：

- ・特定の薬剤による肝障害に限定しているのか。  
→原因薬剤は特定していない。薬剤性肝障害が疑われる患者のみ。
- ・多くの場合被疑薬は数種類あると思われるが、その場合はどのように因果関係同定するのか。  
→臨床情報や種々のデータと照らし合わせて判断することになると思われる。
- ・被偽薬が増えた場合に採血量が増えるのか。  
→できるだけ被偽薬が1種類の患者に絞り込む予定。採血量が増えることはない。

## ○その他

1) 「バイオバンク事業の推進について」説明

報告者：副バイオバンク長 宮本 恵宏

以 上

- ・次回の委員会は、平成28年6月27日(金)10時から開催する。