

国立循環器病研究センター倫理委員会（第 271 回）議事要旨

日時：平成 30 年 7 月 27 日（金） 10：02 － 11：46

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、森田委員、林委員、山本委員、米本委員、棚田委員、巽委員、三井委員、中川委員、宮本委員、斯波委員、中岡委員、泉委員、寺川委員

欠席者：猪原委員

○迅速審査課題判定報告①（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。

- 1) 心血管イベントの一次予防戦略に用いる MRI による非侵襲的冠動脈ハイリスクプラーク診断体制の構築—MRI 検査を適応すべき一次予防症例の選択とリスク層別化—（研究計画の変更）

申請者：心臓血管内科部門冠疾患科部長 野口 暉夫

- 2) 日英米台間急性心不全症例におけるガイドラインベース治療実施状況と短期予後に関する国際間比較研究（研究計画の変更）

申請者：研究所研究推進支援部研究企画調整室 上級研究員 岩上 直嗣

- 3) マルチポイントペーシング市販後臨床研究（研究計画の変更）

申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾

- 4) Assessment of Primary Prevention Patients Receiving An ICD - Systematic Evaluation of ATP, APPRAISE ATP ICD を植え込んだ一次予防患者の評価：ATP の系統的評価（研究計画の変更）

申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾

- 5) 遺伝性不整脈疾患の病因解明のための遺伝子解析ならびに多施設登録研究〔遺伝性不整脈登録研究〕（研究計画の変更）

申請者：先端不整脈探索医学研究部長 相庭 武司

- 6) Heart Failure Indication and Sudden Cardiac Death Prevention Trial Japan, HINODE 日本における心不全適応および心臓突然死予防試験（研究計画の変更）

申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾

- 7) 精神状態短時間検査—日本語版（MMSE-J）と自由及び手掛かりによる選択的想起検査（直後再生付）—日本版（FCSRT-IR-J）と臨床認知症評価法—日本版（CDR-J）とアルツハイマー病 評価尺度—認知行動—日本版（ADAS-Cog-J）とボストン呼称検査（BNT）の妥当性と信頼性に関する研究（研究計画の変更）

申請者：脳神経内科部長 猪原 匡史

○迅速審査課題②

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、問題はないため、迅速審査委員の判定により承認とした旨の報告。

- 8) 動脈グラフトを用いた多枝冠動脈バイパス術におけるオフポンプ冠動脈バイパス術とオンポンプ冠動脈バイパス術の遠隔期成績の比較
申請者：病院長 小林 順二郎
- 9) オミックスデータの情報解析研究
申請者：病態ゲノム医学部長 高橋 篤
- 10) 国立循環器病研究センター心臓外科領域における術後成績及び合併症の検討
申請者：心臓血管外科部長 藤田 知之
- 11) 移植心冠動脈病変の進行を予測する血管内皮機能検査に関する研究
申請者：移植医療部長 福寫 教偉
- 12) 本邦急性期心不全症例における急性期抗凝固療法施行の現実と短期合併症および予後に関する研究
申請者：心臓内科 医師 濱谷 康弘

○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) 高血圧を伴う左室拡張機能低下を有する心不全症例を対象としたアジルサルタンの左室拡張機能改善効果の探索的臨床研究
申請者：心臓血管内科部長 泉 知里
事象内容：試験薬内服前よりアルコール多飲傾向があり試験薬と因果関係はなく、責任医師の見解に問題ないと判断された。
審議結果：継続は可とする。
- 2) 高血圧を伴う左室拡張機能低下を有する心不全症例を対象としたアジルサルタンの左室拡張機能改善効果の探索的臨床研究
申請者：心臓血管内科部長 泉 知里
事象内容：プレッシャーワイヤーにより冠血流予備量比（FFR）測定後、病態が不安定であり、直接的な因果関係を否定し責任医師の見解に問題ないと判断された。
審議結果：継続は可とする。
- 3) 高血圧を伴う左室拡張機能低下を有する心不全症例を対象としたアジルサルタンの左室拡張機能改善効果の探索的臨床研究
申請者：心臓血管内科部長 泉 知里
事象内容：インフルエンザ A 感染は直接的な因果関係はなく、責任医師の見解に問題ないと判断された。
審議結果：継続は可とする。
- 4) 高血圧を伴う左室拡張機能低下を有する心不全症例を対象としたアジルサルタンの左室拡張機能改善効果の探索的臨床研究

申請者：心臓血管内科部長 泉 知里

事象内容：早期胃がんの発症の報告はなく直接的な因果関係を否定、責任医師の見解に問題ないと判断された。

審議結果：継続は可とする。

- 5) 高血圧を伴う左室拡張機能低下を有する心不全症例を対象としたアジルサルタンの左室拡張機能改善効果の探索的臨床研究

申請者：心臓血管内科部長 泉 知里

事象内容：試験薬開始時にはフォローアップ冠動脈造影検査をすることが決まっていたため試験薬との因果関係はなく、責任医師の見解に問題ないと判断された。

審議結果：継続は可とする。

○重篤な有害事象に関する報告書

- 6) 高血圧を伴う左室拡張機能低下を有する心不全症例を対象としたアジルサルタンの左室拡張機能改善効果の探索的臨床研究

申請者：心臓血管内科部長 泉 知里

事象内容：心房細動発症リスクはもともと高く因果関係は低いと考え、責任医師の見解に問題ないと判断された。

審議結果：継続は可とする。

- 7) 安定狭心症に関する保存的または侵襲的アプローチの健康効果に関する国際共同比較研究 (ISCHEMIA 研究)

申請者：副院長 安田 聡

事象内容：試験前から虚血所見の指摘があり因果関係は否定できると考え、責任医師の見解に問題ないと判断された。

審議結果：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

- 8) 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

申請者：心臓血管内科部長 泉 知里

事象内容：DLST 陰性であることだけでは因果関係は否定的と断定できない部分がある。

審議結果：継続は可とする。研究は慎重に進める。

- 9) 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

申請者：心臓血管内科部長 泉 知里

事象内容：非内服群であり因果関係は否定、責任医師の見解に問題ないと判断された。

審議結果：継続は可とする。

○重篤な有害事象に関する報告書

- 10) 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

申請者：心臓血管内科部長 泉 知里

事象内容：内服自己中断後であり因果関係は極めて低いと考え、責任医師の見解に問題ないと判断された。

審議結果：継続は可とする。

○通常審査課題

1) 心不全患者における AST-120 の心機能改善効果の検討に関する臨床試験（研究計画の変更）

申請者：臨床研究部非常勤研究員 今津 美樹

審査結果：承認

研究概要：慢性腎不全を伴う慢性心不全患者に対して、経口吸着炭 AST-120（商品名クレメジン）を経口投与することにより心不全における心不全状態改善効果を経口吸着炭が投与されない群とのランダム化比較にて検証し、心不全における経口吸着炭の最適用量を検討する。今回、追加項目として慢性腎不全の定義を細かく設定するよう AMED から指示があり、クレメジンの添付文章に沿って eGFR の計算式も表記する。また除外基準の追加として、ネフローゼ症候群を疑われる患者ネフローゼ症候群と診断されている患者、および3ヶ月以内に心不全治療薬や糖尿病治療薬を開始もしくは変更した患者とする。費用の負担が大きいと考えクオカードの配布を行う。

主な審議内容：

・特定臨床研究に該当しないか。

→AMED のお金を使って適応範囲内の投与量で研究するため、特定臨床研究に該当しない。

・標準的治療とはどのようなものか。盛り込んだらわかりやすくなるのではないか。

→標準治療とは、臨床的に行っている治療に沿って判断して、主治医がしている治療を目指す。一般的には生活療法、塩分制限・水分制限・食事療法である。クレメジンは腎機能不全の場合に処方されるが、心不全で腎機能不全のある患者では、クレメジンを投与していないケースがほとんどである。つまりクレメジンを投与されていないのが一般的。そこでクレメジンを投与する群としない群を比較し、その効果を比較することが今回の研究である。この辺りも含めて、説明を行うようにする。

・クレメジンを増量するのはなぜか。

→本研究では今後治験を予定しているが、今回の研究では最適な投与量の探索を行うという意図も含まれている（ドーズ・ファインディング）

通常に使われているクレメジンというのは日本では 6g、海外では 9g だが、腎臓保護としては 6g でも、心保護としては 3g でもいいのではと PMDA から指摘をうけることも考慮した。3g と 6g がもし同等であれば 3g で投与するのがよいということになるが、6g のほうが、より心保護作用があるということなら、6g を採用することになる。このような理由から、クレメジンの量の増量を計画している。

2) 家族性高コレステロール血症由来 iPS 細胞の作製と機能評価 (研究計画の変更)

申請者：病態代謝部室長 堀 美香

審査結果：修正確認後承認

研究概要： 家族性高コレステロール血症は常染色体優性遺伝性疾患で、LDL 受容体、PCSK9、そのほか幾つかの遺伝子とのかかわりが明らかになっており、高コレステロール血症とも若年性冠動脈疾患を起こすということで、臨床的にきわめて重要な疾患である。

これまで 420 例について遺伝子解析を行っており、LDL 受容体、PCSK9、そして PCSK9 と LDL 受容体の複合のようなものを見つけている。今までわかっている遺伝子には、変異がないけれども家族歴が明らかだという、家族性高コレステロール血症と診断されるものがある。今回は研究で変異、不明、かつ濃厚な家族歴を有する数家系についてゲノム解析を行う。

新規の FH 原因遺伝子の機能を明らかにすることを目的として、患者由来の iPS 細胞を樹立した後に肝細胞分化誘導を行って、脂質代謝の機能評価を行い、FH の新規発症メカニズムおよび新規治療法開発を目指す。今回の追加項目として、患者 iPS 細胞樹立後、ゲノム編集技術を用いて変異のある遺伝子を修復後に肝細胞分化誘導をして、脂質代謝能の回復を確認する。

主な審議内容：

- ・「ゲノム編集」についてわかりやすい文章で説明を追加する。
- ・遺伝子解析で大阪大学へ送るものは、FH 関連遺伝子情報を出すという形で同意書その他に明記する。
- ・説明文書は、患者用・家族用と両方を並べて書くのか、別々に作成するのかを検討し、利益と不利益についても、患者だけではなくて、その家族に対する利益、不利益といったものを記載すること。

3) 脳梗塞の既往を有する非弁膜症性心房細動患者に対し、エドキサバンによる抗凝固療法を基礎治療にカテーテルアブレーションの有用性を検証する多施設共同ランダム化比較研究－企業主導臨床研究－ (Stroke secondary prevention with catheter ABLation and EDoxaban for patients with non-valvular atrial fibrillation:STABLED study)

申請者：心臓血管内科部門部長 草野 研吾

審査結果：修正確認後承認

研究概要：脳梗塞の既往を有する非弁膜症性心房細動患者に対し、エドキサバンによる抗凝固療法を基礎治療に、カテーテルアブレーションの有用性を検証する多施設共同ランダム化比較研究で企業主導の、多施設共同前向き非盲検無作為化比較試験である。

脳梗塞の既往を有する非弁膜症性心房細動の患者に対し、エドキサバンによる抗凝固療法

を基礎治療にした上で、カテーテルアブレーションを追加し有効性・安全性を評価する。

あわせて、非弁膜性心房細動に対するアブレーション実施の有無ごとに、エドキサバンの投与中止に影響する因子および、中止された場合の予後を明らかにする。

主な審議事項：

- ・「研究用に新たな情報を取得」の試料・情報の利用を修正する。
 - ・研究計画書中に中間解析等と記載があるが、中間解析はしないので削除する。
 - ・患者説明文書 4. この研究で受けていただく治療について「上記の①か②のいずれか」ではなくて、「①か①+②」という記載にする。
 - ・患者説明文書 5. 研究目的「薬物療法という群は（抗不整脈薬とエドキサバン）」とあり、その次の群は「薬物療法プラス、カテーテルアブレーション（カテーテルアブレーションとエドキサバン服用）」とあるが、後ろの群の説明で書かれている薬物療法というのは、エドキサバンだけを指しているように読める。
- カテーテルアブレーション治療の括弧内の説明は誤解を招くので削除すること。
- ・第一三共のエドキサバンのところは、「本研究の資金提供者である第一三共株式会社が」と記載する。
 - ・患者説明文書中では薬物療法という言葉の定義・治療の効果をもう少しわかりやすく記載する。治療の効果は、脳梗塞や心不全の発症に差があるかどうかということで、具体的なエンドポイントを伝えるように工夫すること。

その他

- ・次回の委員会は、平成 30 年 8 月 31 日（金）10 時から開催する。