

国立循環器病研究センター倫理委員会(第 223 回)議事要旨

日 時：平成 26 年 7 月 25 日(金) 10:10～11:35

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、島田委員、島岡委員、宮武委員、森田委員、峰松委員、伊藤委員、
杉町委員、宮里委員、沢村委員

○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) 心臓サルコイドーシスに関する診断と治療効果の全国実態調査 (研究計画の変更)
申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾
- 2) 心血管リスクに伴う認知症発症機序の解明とその解決 (研究計画の変更)
申請者：脳神経内科医長 猪原 匡史
- 3) 抗血栓療法および脳微小出血が脳イベントに与える影響に関する研究
申請者：冠疾患科医師 藤野 雅史
- 4) 下肢動脈硬化性疾患患者における光干渉断層法を用いた下肢動脈内ステント内組織の検討 (研究計画の変更)
申請者：心臓血管内科部医師 坂本 伸吾
- 5) バージャー病に対する血管内治療成績の検討
申請者：心臓血管内科部血管科医長 河原田 修身
- 6) 心磁図による心室再同期療法の治療効果と長期予後の予測に関する前向き研究
申請者：臨床検査部長 鎌倉 史郎
- 7) 腎動脈ステント治療が有効な動脈硬化性腎動脈狭窄合併心不全患者の臨床因子に関する多施設後ろ向き観察研究
申請者：心臓血管内科部血管科医長 河原田 修身
- 8) 循環器疾患を中心とした重要疾患克服のための研究基盤の整備：国立循環器病研究センターバイオバンク (研究計画の変更)
申請者：病院長 内藤 博昭
- 9) 肺高血圧患者に関する後ろ向き大規模実態調査(日本肺循環学会での多施設共同調査)
申請者：心臓血管内科部門肺循環科医師 福井 重文

○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。

- 10) 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
- 11) 「動脈硬化惹起性血清異常リポ蛋白産生に関与する病因遺伝子異常の解明」(2)
三省指針前の検体を実験のコントロールに使用する研究計画 (研究計画の変更)
申請者: 分子薬理部室長 高木 敦子
- 12) 「動脈硬化惹起性血清異常リポ蛋白産生に関与する病因遺伝子異常の解明」(1)
プロトコール 11-6 の検体を使用する研究計画 (研究計画の変更)
申請者: 分子薬理部室長 高木 敦子
- 13) 急性期脳出血における経口降圧薬を用いた降圧効果に関する研究 (研究計画の変更)
申請者: 脳神経内科部長 長束 一行
- 14) 急性期脳出血への降圧を検討する第Ⅲ相国際多施設共同無作為化臨床試験 (研究計画の変更)
申請者: 脳血管内科部長 豊田 一則
- 15) 胎児先天性心疾患症例における臍帯血および羊水中のナトリウム利尿ペプチドとその臨床的意義に関する探索的研究 (研究計画の変更)
申請者: 分子薬理部長 南野 直人
- 16) 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
- 17) 人工呼吸器を装着した重症心不全患者に対する早期離床・リハビリテーションプログラムに関するパイロット研究 (研究計画の変更)
申請者: 心臓血管内科部門長 安田 聡
- 18) 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
- 19) 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) (研究計画の変更)
申請者: 心臓血管内科部門長 安田 聡
- 20) トロポニン陽性 ACS における治療の現状とその効果の実態調査 (研究計画の変更)
申請者: 冠疾患科医長 野口 暉夫
- 21) 冠動脈疾患患者に対する治療法の選択が長期予後に与える影響 (研究計画の変更)
申請者: 冠疾患科医長 冠疾患科医長 野口 暉夫
- 22) 高尿酸血症を合併する虚血性心疾患患者を対象としたフェブキシostatットの血管内皮機能に及ぼす影響の検討 (研究計画の変更)
申請者: 冠疾患科医長 野口 暉夫
- 23) TIGRIS : Long-Term risk, clinical management and healthcare resource utilization of stable coronary artery disease in post myocardial infarction patients (翻訳 ;

TIGRIS：心筋梗塞後、安定型冠動脈疾患患者における長期リスク、臨床管理及び医療資源の利用に関する研究）（研究計画の変更）

申請者：冠疾患科医長 野口 暉夫

○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：3/17 胎児頻脈（ひんみゃく）性不整脈として診断され、試験を開始し、5/29 自然分娩で出生。出生後、頻拍（ひんぱく）を認めないので、投与無しで経過観察。6/8 安静睡眠時より覚醒（かくせい）後、頻拍出現。ATP投与により頻拍停止し回復。同日より再発予防目的でタンボコール内服を開始し、6/12 頻拍再発があり、ATP投与により停止。ソタノールを追加投与し経過観察中。その後は、頻拍再発なく経過し6/25 退院

審議結果：タンボコールの副作用に上室性頻脈があり、薬剤の副作用としても、原疾患の憎悪としても考えられ、試験継続は可能だが、今後の注意が必要

3) 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：5/15 胎児頻脈性不整脈：心房粗動と診断されプロトコールに沿って、ジゴキシンで胎児治療を開始。胎児頻拍は消失したが、心房性期外収縮は頻発（ひんぱつ）したままで経過。6/24 陣痛が起こった時点で胎児期外収縮により胎児心拍数モニターが判読不能のため、帝王切開で出生。出生児より心房頻拍を認め、啼泣（ていきゅう）あり、ルーチンケアのみで前進状態良好であったが、モニター上、心房頻拍（ひんぱく）を認め、異所性心房頻拍の診断でジゴキシン及びプロプラノロールの内服を開始し、心房レートをコントロール中

審議結果：生来（せいらい）有していた原疾患の発症か薬剤の副作用によるのかは現時点では不明と考えられ、注意が必要とされています。昨日追加報告があり、7/5 インダシン投与を開始、7/7 インダシン1クール計3回投与を終了した時点でも閉鎖傾向を認めず、内科的治療に抵抗性、心不全も進行するため、7/11 動脈管結紮（けっさつ）術を施行。今回の事案について胎児治療との関連は完全に否定できないため、安全性評価委員会に判断を仰ぐと報告があったので、開催後に報告。

4) 急性期脳出血への降圧を検討する第Ⅲ相国際多施設共同無作為化臨床試験

申請者：脳血管内科部長 豊田 一則

報告内容：高血圧性脳出血の症例で、試験薬のアゼルニジピンを含む降圧療法とリハビリ施行中に心肺停止状態となった事例ですが、心肺停止前には本人からのナースコールがあり、ベッドから転落して痺（しびれ）は残存し、低酸素脳症による痙攣発作が出現

審議結果：試験薬との因果関係は完全には否定はできないが可能性は低いと考えられ、研究の継続は可

5～6) 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：左被殻（ひかく）出血のため5/7に当センターに入院。当該研究に参加後に漸次（ぜんじ）意識レベルが低下して、手術適応になり、血腫（けっしゅ）術後は意識レベルの改善を認めている。その後、肺炎を併発するとともに心拍数増加や強い興奮状態が遷延（せんえん）したため全身管理を行っていたが、5/11（術後4日目）に徐脈（じょみゃく）から心肺停止状態となり、蘇生処置が行われた

審議結果：原疾患の憎悪に伴う意識レベルの低下は脳出血例ではよく認められる事象であり試験薬との因果関係はない（心肺停止）の原因は不明であるが、直前まで血圧は保たれており、本事象出現後も試験薬を用いられているにも関わらず同様の現象が生じていないことから試験薬との因果関係はない

○研究終了報告 1件

1) CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarction and leukoencephalopathy)

申請者：脳神経内科部長 長東 一行

○前回条件付承認課題

1) 生体サンプルのDNAメチル化パターンを利用したエイジング・肥満・喫煙マーカー探索【前回条件付承認】

申請者：病態ゲノム医学部長 岩井 直温

審議結果：条件成就

概要：

本研究は、生体サンプル（血液中の細胞（リンパ球・単核球・多核白血球など）・唾液・口腔粘膜・毛根）に含まれるDNAをサンプルとし、表に挙げた候補部位に関して、メチル化パターンを調べ、メチル化の頻度が、年齢・BMI・喫煙習慣などと本当に相関するのかを追試することが目的である。

主な審議内容：前回の条件は成就している。

2) 特発性拡張型心筋症における樹状細胞浸潤の臨床的意義を検討する前向き観察研究
【前回条件付承認】 申請者：心臓血管内科部長 安斉 俊久

審議結果：条件成就

概要：

当センターに心不全として入院し、DCMと診断された患者を前向きに登録し、得られた心筋生検組織標本を染色し、その血液検査や画像検査を含めた患者の臨床像と比較検討することにより、樹状細胞の成熟化、またそれに伴う免疫担当細胞の心筋への浸潤がその病因・病態・予後・治療反応性などといかなる関連があるかを解明し、DCMの診断、治療、予後予測に有用なツールを探索する。また、DCM診断時におけるあらたな血中バイオマーカーを発見することを目的

主な審議内容：前回の条件は成就している。

3) 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【前回条件付承認】 申請者：臨床研究部長 北風 政史

審議結果：継続

- ・ 契約書に示す利益相反状態の定義づけとはどのような状況なのか説明すること
- ・ 業務実施期間と有効期間、倫理委員会の研究期間について明確にし、整合性のある形で正文すること
- ・ 契約相手方の精査をすること。相手方より権限委譲をされていて定款等で明示されていれば良い
- ・ 固定後の匿名化とは、実際にどのようなデータを提供するのか
- ・ 8条にあるデータを改変しない範囲とは、どのような形で用いるのか。例えば、図表にするとか、個表とデータベースだけであれば、グラフ化するのはどうなのかとか

概要：

2型糖尿病患者に対してジペプチジルペプチターゼ阻害薬であるテネリグリプチン（20mg、経口にて1日1回）を投与することにより左室拡張能低下が抑制（抑制試験）または改善（改善試験）されるか否かを、DPP-4阻害薬以外の糖尿病薬が投与される2型糖尿病患者とのランダム化比較にて検証すること。

主な審議内容：

- 契約書11条の研究責任者及び研究者の相手方企業との関係で問題のある利益相反状態の定義づけは？重要であることを認識しておりと特定してあるので、どのような想定としているのか
 - ・調べて改めて報告いたします。
- 研究終了後に統計解析報告書を行って、症例データが全て企業に行くという理解でいいか
 - ・個人が特定できない状態でのデータを戻します。
- 第8条に本研究で得られた症例データ、統計解析報告書、その他の本研究の成果で改変しない範囲で無償にて利用する権利を許諾するとあり、症例報告として使えるということでしょうか、固定後の匿名化されたデータとはどういうものか
 - ・調べて報告します。
- 契約の相手方ですが、信頼性保証本部の部長職になっているが、代表職ではだめなのか
 - ・当センターは権限委任せず総長が契約しているが、企業によっては、契約の種類毎に委任者をしている
- 契約書の中に記載されている期限について、業務実施期間と有効期間、倫理委員会の研究期間が、三者三様になっているので、統一した方が良いのでは
 - ・意味はあると思いますので、調べて報告します。

○通常審査議題

1) 動脈硬化性腎動脈狭窄の診断、治療、予後予測における尿中マーカーの意義解明に向けた研究
申請者：高血圧・腎臓科医長 吉原 史樹

審議結果：承認

- ・患者説明文章の25頁。新鮮尿から80mlを40mlへ修正すること

概要：

腎動脈狭窄を有する患者において、尿を収集し、尿中マーカーを測定し、腎動脈狭窄の病態形成との関連性を検討し、腎動脈狭窄症の診断・治療の指標としての可能性を探る。また、腎予後、生命予後との関連性を検討し、腎予後、生命予後の予測因子としての可能性を探る。経皮的腎動脈形成術を施行する症例に関しては、形成術施行前と施行後に上記検査を行い、形成術による変化を検討する。

主な審議内容：

- ・バイオマーカーを6つに区切っていますが、追加する必要がある場合はあるか
 - 現時点で調べられる範囲で、外注を含めて測定できるものを選定した
- ・尿中マーカーは、レニアンジオテンシン系の血中の物質であるとか先行的な測定結果から予後との相関は確かめられないのか
 - 最近尿細管系がありますが。その中で殆どが尿細管マーカーであります、それ

- でもこういった形での検討・報告はほとんど無い
- ・ 残余検体の取扱について、一定期間後にどうする予定か
→ 5年という上限を設けてストックし、新しい因子を測定する場合には新たに倫理委員会に申請する予定。バイオバンクとの関連性については今後、検討する
 - ・ 患者説明文章の25頁。新鮮尿から80mlと書いてあるが
→ 蓄尿で80mlで新鮮尿で40mlです。この場で修正確認
 - ・ マーカーの測定というのは、どのくらいで結果が出てくるのか
→ プレリミナリーでも凶ったことが無く、コストやヒトのサンプルで測れるということとは業者に確認はしていますが、結果までの明確な期間まではわかりません。

2) 近赤外線分光法を用いた脳血流の定量測定に関する研究

申請者: 手術部長 大西 佳彦

審議結果: 条件付承認

- ・ ショックの定義について、血圧が急に下がることや、アナフィラキシーの場合は気道浮腫によって呼吸ができなくなるのが怖いので、そのあたりを具体的に書いて下さい
- ・ 測定方法について、脳血流を測る部位を明確にし、ICGを用いた測定方法が脳血流量にどの程度関与するかという先行研究をされた自身の分も含め、記載して下さい。

概要:

NIRSによるrCBFの測定法を確立し、NIRSによるrCBFの精度を検討することである。

A) 主要目的

- ・ 近赤外線分光法を用いた局所脳血流測定法を確立する。

B) 副次目的

- ・ 近赤外線分光法を用いた局所脳血流量が従来の脳血流測定法であるPETやSPECTと比較し、有用性を検討する。
- ・ ダイアモックス負荷SPECTでの脳血流の変化を近赤外線分光での局所脳血流測定でも捉えることができるか検討する。

主な審議内容:

- ・ 研究目的にダイアモックス負荷SPECTというのが出てきますが、説明文章にも記載がないが、どういう扱いなのか
→ ダイアモックス負荷自体は、手術をする患者さんだったり、頭の血管の予備能力を見る術前評価として、PET、SPECT検査を行うときに通常に実施するので、説明文

章には省略している

- ダイアモックスについて、最近、危険性について注意喚起されていて、どのように取り扱っているのか
→脳血管能を見る患者でなければ、ダイアモックス検査はしない方向でと考えているので、安静時だけで終わる患者さんと術前のダイアモックス負荷までをやる患者さんとでプロトコルを分けています。
- この計画書の中に研究の背景として、過去の申請をされている研究の経過というか、結果が背景として全く書かれていないのですが、過去の研究がどうだったから今回はこういう研究が必要だという言い方が必要ではないかと思います。
→書くようにいたします。
- 薬剤の副作用の説明で、頻度不明となっているが、どういうことか
→古い薬の場合、市場調査もやっていないので、世界中でどれくらい販売されているか不明なので、母数がわからないのでこういう形になっているものと思われま
- 副作用の話でショックについての説明として定義はあるのか。一般的には血圧の急激な低下という意味でお使いだとは思いますが
→血圧が90以下だという救急学会の基準もあり、外傷血圧からの低下を定義づけしている所もあります。
- アナフィラキシーの場合は気道浮腫によって呼吸ができなくなるのが怖いので、その当たりを具体的に書いて下さい
→わかりました。
- 脳血流を測る部位というか意義が、明確にしないと研究の意義がわかenら

3) 急性心筋梗塞患者における高比重リポ蛋白 (HDL) 機能に関する臨床研究

申請者：病態代謝部研究員 小倉 正恒

審議結果：承認

- 患者説明文章の2頁目の下から2行目。「個人情報

概要：

国立循環器病研究センター心臓血管内科に入院し、発症から24時間以内に緊急冠動脈カテーテル検査を施行された急性心筋梗塞症患者を対象に、HDLによるコレステロール引き抜き能や抗酸化能といったHDL機能を急性期、亜急性期(退院前)、心臓リハビリテーション終了時、慢性期(フォローアップカテーテル時)の4点で測定し、患者背景、冠動脈病変の性状および重症度、長期予後との関連を横断的かつ前向きに検討する。

主な審議内容：

- ・コントロールデータは十分あるのか
→健康人10人ぐらいでクール血清というのを作っており、アッセイするたびにクール血清と照らし合わせバリエーションをつけている
- ・特殊な病態の特殊な時期の患者さんの血清をもらって分析して、かなりのセレクションバイアスのかかった分析になるのでは？アッセイ系は何か記録として確立しているのか
→イングランドの2011年の記録と同様の方法を考えていて、安定した型が自分たちの血液で得られています
- ・HDLの引き抜き能というのは色々な病態で変化するのか
→イングランドの記録で1人の患者さんを0の段階と3ヶ月後でアッセイをして変わりません。急性心筋梗塞の時にHDL代謝の働くような酵素が働きますので、どうなのかは不明です。
- ・採血する時期について入院期間は個人差があるんじゃないかと思いますが、
→だいたい10～14日後と考えており、通常の場合、それくらいで退院される方が多いと思われます
- ・患者説明文章の2頁目の下から2行目。「個人情報の漏洩を防ぐ個人情報は担当者により匿名化され」について、漏洩を防ぐ「ため」の記載もれと思われます
→修正いたします。

4) 患者由来高比重リポ蛋白 (HDL) および患者由来マクロファージにおけるコレステロール逆転送系の機能解析

申請者:病態代謝部研究員 小倉 正恒

審議結果：承認

- ・患者さんへの説明文章で、26頁の「この研究で何をえられるのか」と27頁の「この研究の概要」について内容的には同じと思われるので、纏めて下さい
- ・患者さんの説明文章の中に登場する表現で「この研究の成功により」と記載されているのを「この研究により」に変更して下さい

概要：

極度の低HDL-C血症を呈する患者もしくは巨大黄色腫症を呈する患者における患者血清由来HDL機能の解析および患者単核球由来マクロファージのコレステロール逆転送系機能の解析を行い、臨床所見との関連を明らかにし、新たな診断法や治療法の開発につなげることを目的とする。

主な審議内容：

- ・執行する研究費の予算について、H28年3月までとなっているが、研究期間に対しショートすることになるが大丈夫なのか
 - 費用といっても半減期が14.5年ある薬代とアッセイの検査は非常機にコストが安い検査になりますので、十分かと思います。(追記：基盤経費は、外部研究費ではなく、所属グループに配分するセンター経費であるため、毎年、配分される)
- ・患者さんへの説明文章で、26頁の「この研究で何を得られるのか」と27頁の「この研究の概要」について内容的には同じと思われるので、一緒にした方がわかりやすいのでは
 - 一緒にします
- ・患者さんの説明文章の中に登場する表現で「この研究の成功により」と記載されていますが、患者さんが関係する研究ですから、失敗とか成功とか表現してしまうと不必要なショックを受けるのでは
 - 「この研究により」に変更します

5) 脳 SPECT 検査の診断精度向上のための位置分解能の改善に関する研究

申請者:脳卒中統合イメージングセンター部長 中川原 譲二

審議結果：承認

- ・ポスターで「個人情報倫理委員会の決定に従い保護されます」の記載については削除すること。
- ・説明文章や研究計画書について、所要時間が4時間に修正すること。

概要：

SPECT画像作成におけるデータ処理方法の改良によりSPECTの位置分解能を改善する手法について検討する。位置分解能の改善による感度向上を最大化し、ノイズ増加による特異度低下を最小限にするデータ収集および処理条件の最適化を図る。主な検討項目は、コリメータ、収集時間（もしくは放射性医薬品の投与量）、3D OS-EM法の設定パラメータである。SPECT装置としては、データ収集量の高い3検出器型²⁾を用いる。3検出器型SPECT装置にて位置分解能を改善するデータ収集・処理方法を検討し、PETに匹敵するレベルの高い位置分解能のSPECT検査プロトコルを構築する。

主な審議内容：

- ・この検査参加に謝金は支払われるのですか
 - 4時間の拘束に対し、4万円を考えています（1時間1万円）
- ・患者さんの説明文章に4時間かかるということを明記した方が良いのでは
 - 記載いたします

- ・ポスターですが、個人情報倫理委員会の決定に従い保護されるとありますが、委員会の決定に従い保護されるわけではないです
→修正いたします。
- ・説明文章について、所要時間が5時間になっています。計画書本文にも費用負担の所でできます。
→今回は1つの機械の中で完結するようになっていきますので、4時間で終了する予定です、修正いたします。

6) 血清学的指標を用いた心原性脳梗塞リスクの層別化と薬物・非薬物治療の有効性・安全性に関する探索的前向き臨床研究 申請者:心臓血管内科部長 草野 研吾

審議結果：承認

概要：

心原性脳梗塞/全身性塞栓症ハイリスク患者（心房細動例やCAHDS2スコア2点以上の心房細動疑い患者）を対象に、種々の凝固・線溶を含む血清学的パラメータや臨床データの組み合わせを用いた新たな心原性塞栓症リスクの層別化を検討し、さらに抗不整脈薬やカテーテルアブレーションなどの積極的な除細動治療による凝固線溶系関連指標の変化を検討し、より有効で安全な抗凝固療法の確立、脳梗塞予防のための最適な心房細動への治療の確立を目指す。

主な審議内容：

- ・因子ファクターがマイクロパーティクルは、想定として体のどの部位から放出されるということを想定されているのか
→単球が放出することになり、自主ファクター自体が組織、細胞の障害に伴って放出されるもので、今回は心房細動ですので、血栓ができる場所が左心部なので心房の内皮と関係しているとは思っています
- ・組織ファクターが凝固に影響して、最近のNOACとかワーファリンなんかで凝固を抑制した場合、この組織因子が上がっていても血栓ができるのを抑制されるのですか
→想定としては、抗凝固療法によって、活性が低下するというのと、アブレーションで薬で心房細動を抑制することによって下がると思っていますが、今回、調べたい項目と考えています。

- ・次回の委員会は、平成26年8月29日（金）10時から開催する。