

国立循環器病研究センター倫理委員会(第238回)議事要旨

日 時：平成27年10月30日(金) 10:08～11:35

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、伊藤委員、杉町委員、
宮里委員、北風委員、鎌倉委員、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) 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
申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾
- 2) 遺伝性脳小血管病 CADASIL のデータベース構築と運用
申請者：脳神経内科医長 猪原 匡史
- 3) 人工ニューラルネットワークを用いた心筋血流解析用データベースの構築とその診断精度に関する研究
申請者：放射線部医長 木曾 啓祐
- 4) 慢性心不全患者の併存疾患に関する調査研究（研究計画の変更）
申請者：心臓血管内科部門医長 高濱 博幸
- 5) 動脈機能指標である Ankle-Brachial Index (ABI) および Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) と心臓自律神経機能指標である Heart Rate Variability (HRV) との相互連関を基礎とした心血管イベント予測技術の開発
申請者：循環動態制御部上級研究員 清水 秀二
- 6) 脳梗塞亜急性期における認知機能障害の的確な評価に関する研究
申請者：脳神経内科医長 猪原 匡史
- 7) 日本における成人先天性心疾患患者の通院および入院状況に関する調査
申請者：小児循環器部長 白石 公
- 8) 心臓外科手術時に摘出された弁検体を用いた、大動脈弁狭窄症における二尖弁と三尖弁の病理学的特徴に関する研究
申請者：心臓血管内科部長 安斉 俊久
- 9) 慢性心不全と癌の関連性についての観察研究
申請者：臨床研究部長 北風 政史
- 10) 先天性心疾患の長期予後からみた介入のあり方に関する研究
申請者：小児循環器部長 白石 公
- 11) 既存情報からの自動抽出による循環器疾患院内レジストリの構築に関する研究
申請者：心臓血管内科部門長 安田 聡

- 12) 日本における急性心筋梗塞患者の治療および予後の実態調査 (JAMIR 前向き研究)
(研究計画の変更) 申請者: 心臓血管内科部門長 安田 聡
- 13) 心筋症・心不全発症に関連する蛋白の研究 (単核球表面におけるカルシウム透過チャネルの発現と薬物治療による影響)
申請者: 分子生理部室長 岩田 裕子
- 14) 投与中の肺高血圧症治療薬をアデムパスに変更した肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者
あるいは外科的治療不適応または外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血
圧症 (CTEPH) 患者の診療録を調査する後ろ向き観察研究 (CAPTURE 試験)
申請者: 肺循環科医長 大郷 剛

○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) ヒト胎児付属物由来間葉系幹細胞を用いた治療法開発に関する前臨床研究
(研究計画の変更) 申請者: 再生医療部室長 山原 研一
- 16) 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: 分子病態室長 小亀 浩市
- 17) 上室性および心室性不整脈に対するカテーテルアブレーションの有効性・安全性に関
する単施設後ろ向き観察研究 (研究計画の変更)
申請者: 心臓血管内科医師 宮本 康二
- 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) ABO 血液型と心臓血管外科手術における出血量の関係 (研究計画の変更)
申請者: 輸血管理室医師 前田 琢磨
- 20) 急性肺血栓塞栓症患者における慢性期運動耐容能の観察研究 (研究計画の変更)
申請者: 心臓血管内科医師 辻 明宏
- 21) 日本におけるブタ大動脈弁由来ステント付生体弁 (モザイク) の多施設共同遠隔研究
(研究計画の変更) 申請者: 心臓血管内科部長 小林 順二郎
- 22) 病理画像の情報コンテンツ化 (研究計画の変更)
申請者: 情報統括部情報基盤開発室長 原口 亮
- 23) オメガ-3 脂肪酸エチルの非造影 T1 強調心臓 MRI 画像で描出される高輝度冠動脈プラ
ークに対する影響の検討 (研究計画の変更)
申請者: 心臓血管内科部門長 安田 聡
- 24) 長時間記録腕時計型脈波モニタリング機器を用いた不整脈判定のための臨床研究
(研究計画の変更) 申請者: 心臓血管内科部長 草野 研吾

- 25) 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
- 26) 本邦における冠動脈疾患を伴う植込み型除細動器植込み症例の実態調査 (研究計画の変更)
申請者：心臓血管内科医長 野田 崇
- 27) 心臓身体障害者再認定の評価方法及び評価時期を調査するためのレジストリー研究 (研究計画の変更)
申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾
- 28) 関西を中心とした多施設による心房細動アブレーションの前向き及び後ろ向きレジストリー (研究計画の変更)
申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾
- 29) 徐脈性不整脈および頻脈性不整脈に対する植込みデバイス治療の有効性・安全性に関する単施設後ろ向き観察研究 (研究計画の変更)
申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾
- 30) 難治性心房頻拍および心房細動を対象としたケミカルアブレーションを用いた探索的介入研究 (研究計画の変更)
申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾
- 31) 心疾患合併妊娠における分娩時心拍出量モニタリングについての臨床研究 (研究計画の変更)
申請者：周産期・婦人科部長 吉松 淳
- 32) 発作性心房細動に対するクライオバルーンカテーテルアブレーションにおける追加冷却の有効性・安全性を評価する単施設比較探索的臨床試験 (研究計画の変更)
申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾
- 33) 心房細動に対するアブレーションの長期成績向上を目的とした薬理学的アプローチの有用性を検討する多施設前向き無作為化試験 (研究計画の変更)
申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾
- 34) 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
- 35) 生体サンプルのマイクロ RNA 発現パターンを利用したエイジング・肥満・喫煙マーカー探索 (研究計画の変更)
申請者：病態ゲノム医学部研究員 遠藤 恒介
- 36) 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 (研究計画の変更)
申請者：病態ゲノム医学部研究員 遠藤 恒介
- 37) AdaptResponse 試験 (研究計画の変更)
申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾

○他の共同研究期間で発生した重篤な有害事象に関する報告書

1) 非小細胞肺癌完全切除症例に対する周術期 hANP 投与の多施設共同ランダム化

第Ⅱ相比較試験 (JANP study; Japan Human Atrial Natriuretic Peptide for Lung Cancer Surgery)
申請者: 研究所長 寒川 賢治

報告内容: 試験薬である hANP 点滴終了後に意識消失を繰り返し、初回の意識消失-転倒時に前額部を打撲して、幸い頭部 CT 検査では脳内出血を認めなかった。意識消失の原因としては、原病として有していたてんかんや不整脈ではなく、低血圧性ショックが最も考えられ、その原因として試験薬の hANP が疑われた。本試験では心不全に用いられる用量の 1/4 に相当する低用量の hANP が使用されるが、試験実施計画書の「周術期の合併症」、または「不利益」の項にも記載されているように、癌患者では血圧低下が生じる可能性を否定できない。今回の事象発生には特殊な背景があったと考えられる。

審議結果: 継続は可とする。

- ・試験薬の投与中、投与後の血圧のデータがなく、血圧の観察が行われていたか不明で、血圧降下作用がある薬剤のため、持続モニタリング等の定期的な血圧管理等を行う等の留意を研究者に周知徹底させることが必要であることを勧告する。
- ・今回の事案について、投与前、投与中、投与後の検査結果、バイタルサイン等の詳細を報告すること。

2) 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: 患者は脳室に穿破する左被殻出血で入院し、本研究に参加。その後徐々に意識障害、運動障害が悪化し、ストロークスケールの増加が認められたが、神経症候の増悪は原疾患に由来する可能性が大きいとされた事案

審議結果: 今回はその後の報告として、その後回復したとの報告に

○重篤な有害事象に関する報告書

3) 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: 本年 6 月 21 に、左視床出血発症し当センター入院し、研究に参加。降圧・抗浮腫療法を行い、軽度の構音障害およびわずかな右上肢の巧緻運動障害を残すものの、生活動作はほぼ自立の状態ですべて 7/14 退院となった。8/14 夜、左頬部の腫脹を自覚。8/17 他院受診時に左頬部の著しい発赤と腫脹あり。血液検査にて炎症所見著明であり、頬部膿瘍の診断にて、同日入院となる。入院後、頬粘膜の切開排膿術、抗生剤点滴による消炎施行し、きょうぶの腫脹は

軽減した。状況から入れ歯で口腔内を嚙んだことで感染し、腫脹したと考えられる。8月24日退院

審議結果：ニカルジピン投与から約2か月経過しており、ニカルジピンとの因果関係はなしと考える。

○研究終了報告 2件

1) 原発性アルドステロン症遺伝素因の解明

申請者：高血圧・腎臓科部長 河野 雄平

2) 外科的手術適応外の慢性血栓性肺高血圧症(CTEPH)患者における、バルーン肺動脈形成術(BPA)後の右室のリバースリモデリングに関して心臓MRIにより評価する後方視的観察研究

申請者：心臓血管内科部門肺循環科医師 福井 重文

○前回条件付承認課題

1) 冠動脈疾患患者に対するピタバスタチンによる積極的脂質低下療法または通常脂質低下療法のランダム化比較試験(REAL-CAD) (研究計画の変更)

申請者：心臓血管内科部門長 安田 聡

審議結果：条件成就

概要：慢性冠動脈疾患患者を対象とし、通常脂質低下療法群（ピタバスタチン1 mg/日投与）または積極的脂質低下療法群（ピタバスタチン4 mg/日投与）にランダムに割り付け、高用量スタチン投与による心血管イベント発症抑制効果を検討する。（統計解析等の変更）

主な審議内容：前回の条件は成就している。

2) トホグリフロジン投与が心疾患合併2型糖尿病患者の心血管機能に与える影響に関する研究

申請者：動脈硬化・糖尿病内科医長 槇野 久士

審議結果：条件成就

概要：本研究ではトホグリフロジン（テベルザ：興和薬品）を用いて、SGLT2阻害薬の心疾患合併糖尿病患者における心血管保護効果及び安全性を検証する。

主な審議内容：前回の条件は成就している。

3) 先天性心疾患患者の肝線維化および肝臓細胞癌を含めた肝臓機能障害発症の予測に

審議結果：条件成就

概要：ACHD 患者の血液マーカーと肝臓超音波画像解析を基に LC を含めた肝線維化の評価や HCC の発症予測因子に血中アディポサイトカイン測定が有用か否かを検索すること。当院は右心系心不全の割合の高い多数の ACHD 患者診療を実践している先進施設であり、肝機能異常に遭遇する機会が多い。実際に慢性的な肝臓鬱血に由来すると推察される肝硬変や肝細胞癌の症例を経験している。従って、家族への情報提供も含め、肝臓障害のスクリーニングは極めて重要であると同時に、適切なタイミングでの肝臓専門医療施設への紹介を含めた連携が重要な日常診療の一部となっている。この研究結果は、現在、臨床現場でクローズアップされているフォンタン術後患者を含めた慢性的な肝鬱血に伴う ACHD 患者の綿密な管理、治療とその長期予後の改善に貢献すると考える。

主な審議内容：前回の条件は成就している。

4) 高齢期脳内 β アミロイド蓄積に関する国際比較とアミロイド蓄積に関与する食事因子の解明

申請者:予防健診部長 宮本 恵宏

審議結果：条件成就

概要：本研究において、80-89 歳の認知機能が正常な日本人高齢者と米国人高齢者の脳内 β アミロイド沈着の有病率に差がないかを PiB PET を用いて、また脳萎縮の有病率にも差がないかを MRI を用いて検討し、日本人高齢者における脳内 β アミロイド沈着が低い要因として、イソフラボンや ω -3 系脂肪酸の摂取が関与しているかを検討する。

主な審議内容：前回の条件は成就している。

5) 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

審議結果：条件成就

概要：本研究は、日本人心臓移植患者における、Tac の薬物動態に対する CYP3A5 遺伝子多型の影響、および薬物相互作用への影響を明らかにし、これらを通して Tac の個別化免疫抑制療法を目指すことを目的とする。

主な審議内容：前回の条件は成就している。

○通常審査議題

1) カフなし連続測定血圧計（2次試作）による血圧変動測定に関するパイロット研究 申請者：循環動態制御部長 杉町 勝

審議結果：承認

- ・侵襲の方法について、順序等整理してわかりやすく記載して下さい。

概要：高血圧患者で1次試作機を用いた最初のパイロット試験（M26-121-3）では血管径を測定するための超音波画像の性能が十分でなく、血圧測定精度は確保できず、早期終了した。今回は改良し安全性を確認した2次試作機を用いて、血圧変動の測定原理の高血圧患者での確認（実行可能性）と高血圧患者における精度の見積もりを再度行うことを目的とする。

主な審議内容：

- ・前回の試作機との変更点は？
→健常者では前回の機器でもうまくいったが、実際の被験者では脂肪のたるみなどの問題で、うまくいかなかった。探索値の範囲や、内部処理の工夫を行った。
- ・これらの改善点はどのように評価していますか？
→ファントム等で改良確認しています。
- ・装置が大きいのですが、今後どうなるのですか？
→将来は ABPM のような大きさを携帯できるようにしたい。
- ・長期超音波を照射することによる問題はないか？
→本試験で使用する範囲は問題ないと考えている。
- ・負荷について
→基本的には冷水負荷のみと考えている。上りが悪い場合は暗算負荷、それでも上昇が不良であれば、息こらえで血圧低下負荷をする。

- ⇒順序等整理してわかりやすく記載すること
- ・“カフ”が被験者にはわかりにくいのでは
→説明文書の写真はお見せして説明します。
 - ・TIは1以下に必要と思いますが、添付資料では、波数3を用いますか？
→波数1～1.5までですので、1は超えません。

2) 急性期脳卒中患者に対する24時間血糖モニタリング(CGM)研究 Continuous glucose Monitoring for acute stroke Patients receiving the Latest trEATment (COMPLEAT) Study

申請者：脳血管内科医師 吉村 壮平

審議結果：承認

- ・皮下針の取扱について、研究計画書と患者説明文書について統一させること。

概要：CGMは連続血糖モニター装置(Continuous Glucose Monitoring)であり、糖尿病患者を対象に保険適応が承認され、近年自己血糖管理のために臨床応用されているが、急性期脳卒中患者にCGMを使用し血糖動態を報告した研究はない。CGMは非糖尿病患者には保険適応とされていないが、本研究では、糖尿病の有無によらず急性期脳卒中患者を対象にCGMを用いて、脳卒中急性期の血糖推移と梗塞巣、出血巣の拡大や予後との関連を検討する。

主な審議内容：

- ・研究として高血糖に着目しているのか、低血糖もターゲットなのか？
→急性期の高血糖が予後不良因子と多く報告されているが、しかし、適切な血糖レベルがわからない状況です。
- ・急性期の脳卒中に対する標準治療は決まっているのか？
→大体は決まっている。
- ・輸液内容やインスリン使用などでかなり血糖が変動しやすい状況なので、解析に困難が伴うのではないか
- ・輸液製剤に糖はたくさん含まれていると思われませんが、100名の内、インスリン等がされている人を外れますか？
→除外せず、通常診療を進めて、その結果として血糖値がどのように動くかで、予後がどうなっていくかを見極めたい
- ・予想される不利益で、針自体はすぐ抜去するというのは計画書と異なっている。
→留置しますので、修正します。
- ・MRIを撮像するとき本体を外すのは問題ないか(針の迷入など)
→日常診療で行うことなので問題ないと考え

3) 慢性心不全合併糖尿病患者におけるカナグリフロジンの安全性評価試験

申請者：心臓血管内科部長 安斉 俊久

審議結果：継続

- ・高齢や脳血管障害の患者に対しては、試験薬による脱水等でリスクが増大する可能性があるため、対象患者から外すことを検討して下さい。もし、外さない場合には、安全性が担保されるデータを追記で説明して下さい。
- ・患者説明文書にある検査スケジュールにある△の意味を説明して下さい。
- ・心不全の原因に関して、データ収集を行うことを検討して下さい。
- ・糖尿病の治療内容が標準治療でないことを説明に加えて下さい。
- ・脱水に関する注意喚起や管理方法について明記して下さい。

概要：2型糖尿病を合併する慢性心不全患者におけるカナグリフロジンの安全性をNT-proBNPを指標として検討する。

主な審議内容：

- ・最初の序文には、海外や国内では、NYHA 3度が含まれていないが、今回はそこを入れるように主張しているが、ProBNPはどの程度を想定されていますか？NYHA 2度や3度の患者がどのくらい含まれるかを想定されていますか？
→ProBNPの値に関しては、4週間の治療が変化していないので、ある程度安定した心不全患者さんとの層別化できるのではと思います。
- ・より重症な心不全患者、脱水に関するリスクが高い高齢者、脳血管障害既往患者がどれくらい登録される予定か？
→ある程度安定した心不全の患者が登録されるようなプロトコールになっている。高齢者については特に制限はないが、個人的には登録を控えたいと考えている。
- ・対象として、高齢者、脳血管障害が除外されていないのですが、脱水のリスク等がありますが、いかがですか？
→当施設では、主治医の判断で検討していきたいと思います。
- ・水に関する注意喚起を別の研究では行うことになったのですが、説明文書からは脱水に関して注意喚起があまり払われていない印象がありますが
- ・患者説明文書4頁の検査項目の表にある△は何を示すのか
→事務局に確認します。
- ・患者説明文書5頁の採血量が、11mlと記載されていますが、もう少し採血のタイミングとか、何回するのかもよくわからない。
→わかりやすく記載します。
- ・心不全の原因についてのデータはとるのか
→事務局に確認します。
- ・併用注意薬剤について、どのような理由で注意が必要なのかがわからない。効果が増強するのか、減弱するのかがわからない。注意事項を記載する必要があるのでは？
- ・2型糖尿病の今のガイドラインは、SU剤とSGLT2で、今は、ガイドラインはビグアナ

イドだと思しますので、だから、それを飲んでいる人をSU剤に変えるとか、けっこう非標準的な治療をするという前提ということか
→そうです。

- トホグロフロジンとカナグロフロジン等はどこかが違うのですか？
→基本的には同等だと思います。

以 上

- 次回の委員会は、平成27年11月27日（金）10時から開催する。