

国立循環器病研究センター倫理委員会(第 239 回)議事要旨

日 時：平成 27 年 11 月 27 日(金) 10:06～11:16

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、仲野委員、森田委員、峰松委員、伊藤委員、杉町委員、宮里委員、鎌倉委員、中川委員、中谷委員

○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) 天理よろづ相談所病院での臨床研究(自家移植用循環系組織体の開発に関する臨床研究Ⅱ)にて、得られるバイオチューブ組織の強度測定に関する研究
申請者：生体医工学部室長 中山 泰秀
- 2) NOACs の血中濃度に関する研究
申請者：薬剤部薬剤師 向井 優太郎
- 3) 「心疾患をもつ女性の妊娠・出産・流産に関する登録」に関する研究
申請者：周産期・婦人科部長 吉松 淳
- 4) 左肋間開胸による人工血管置換術を受けた患者に対する酸素療法の検討
申請者：看護部 ICU 病棟看護師 小澤 周平
- 5) 頻脈性心房細動合併心不全における頻脈誘発性心筋症予測因子に関する後ろ向き観察研究
申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾
- 6) 乳児特発性僧帽弁腱索断裂の病因解明と診断治療法の確立に関する研究
(研究計画の変更) 申請者：小児循環器部長 白石 公

○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。

- 7) 周産期(産褥性)心筋症の早期診断スクリーニング検査確立のための研究
(研究計画の変更) 申請者：周産期・婦人科部長 吉松 淳
- 8) 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
- 9) 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

- 10) 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ーを比較し、ICI 測定 of 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 (研究計画の変更)
申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾
- 11) 本邦における慢性心不全患者の心臓突然死発生率および危険因子に関する疫学的臨床研究 (研究計画の変更)
申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾
- 12) 脳卒中既往患者を対象とした厳格降圧療法の二次予防効果を検討する大規模臨床研究 (略称 RESPECT 研究) (研究計画の変更)
申請者：脳血管内科医長 横田 千晶
- 13) アジア人における慢性心不全患者の心臓突然死発生率および危険因子に関する疫学的臨床研究 (研究計画の変更)
申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾
- 14) 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

○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

事象内容：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いて、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。

(求めた内容について)

- ①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。
- ②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。

審議結果：再報告

- ・てんかんでは血圧低下は起きにくい。けいれんは血圧低下による二次的な現象が考えやすいのでは。
- ・症例選択に問題があったのでは、脱水状態での hANP 使用は原則禁忌。PM 使用患者では血圧低下時に脈拍上昇によるフィードバック機構が働きにくい。PM 植え込み患者など循環器疾患を有する患者に対して hANP を使用する際には前もって循環器専門医への相談が必要と思われる。

- ・本来なら血圧低下時に HR 上昇で代償されるはずが、ペースメーカーのためドライブがかからなかったのでは？
- ・hypovolemic 状態でのハンプ使用となると禁忌事項に抵触する可能性あり、特に循環器の合併症のある患者については、使用前に循環器のコンサルトを行うのが良いのではないか。
- ・注意喚起のみではなく、血圧低下のモニタリングに関するプロトコルや計画書の改定が必要では？

結果として【倫理委員会からの勧告】

- ・今回提出された勧告および注意喚起の内容(定期的なバイタルチェックを行うこと)については、この内容を実施計画書に盛り込まれたい。
- ・循環器疾患を持つ患者には事前の循環器科専門医へのコンサルトを行い、安全性を確保すること。

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：胎児エコー検査により心室中隔欠損の診断あり。胎児治療開始。8/15 36 週 6 日、フレカイニド 5 mg/kg 内服で頻脈発作なく、8/19～ ラシックスアルダクトン 1 mg/kg/d 内服開始し、血圧、尿量は安定し、High flow の徴候はななく、8/25 フレカイニド 5 mg/kg 内服中で頻脈発作なかった。タンボコール 5 mg/kg/d 内服開始し、ラシックス内服中にて、頻脈発作なく経過している。VSD は未修復のままであるが、状態安定しているため、9 月 3 日軽快退院。以降循環器科外来、定期受診にてフォローとなる。入院又は入院期間の延長があつての有害事象報告。

審議結果：継続は可とする。

心室中隔欠損は薬剤投与の前からあつたため、本薬剤投与が心室中隔欠損を引き起こしたとは考えられず、その因果関係は否定できるとされております。

○重篤な有害事象に関する報告書

3) 脳卒中既往患者を対象とした厳格降圧療法の二次予防効果を検討する大規模臨床研究(略称 RESPECT 研究)

申請者：脳血管内科医長 横田 千晶

報告内容：2012 年 2/21 に同意取得し割り付けに沿って薬物療法にて血圧コントロール。本年 4/13 当センターを予約外にて受診、2 か月前より右眼が重く感じ、夕方の方が症状強いとの訴えあり。右眼瞼下垂あり、症候より重症筋無力症を疑い他院へ紹介。4 月 27 日より 5 月 1 日他院へ検査入院し、抗体・胸腺腫が認められ、重症筋無力症の診断となり他院へ紹介。9 / 4 入院となり、9 / 8 胸腺腫摘出

術施行、9月29日退院。眼瞼下垂は改善したが、倦怠感、不眠などの症状あり。
2週間ごとの通院を行い、10/24よりステロイド治療が開始。診療情報提供書は
なく、これらの有害事象は10/27の外来受診時に確認した。

審議結果：本研究の服薬薬剤は不明で、厳格降圧療法また降圧薬と重症筋無力症の因果
関係は完全には否定できない。ただ、本事象は偶発的な可能性が高いため、
今後本症例を含めて本研究での重症筋無力症の発症を観察は必要だが、継続
と判断した。

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：本年7/18、右視床出血発症し当センター入院、当研究に参加。降圧・抗浮
腫療法を行い、左上肢運動障害、歩行に見守り・軽介助を要する状態で8/7
リハビリ病院へ転院。9/18午前5時トイレに行こうとして転倒、左大腿骨
転子部骨折、左上腕骨折を認め、左大腿骨骨折に対する手術目的で関連病院
へ転院。同日、左大腿骨骨折に対して観血的骨接合術を施行され、術後せん
妄なく経過され、リハビリ再開し、平行棒内歩行訓練され、車椅子介助とな
った。創部感染徴候なく9/28全抜糸され、リハビリ継続のため、10/2元の
リハビリ病院へ転院。10/16当臨床研究90日目の観察評価のため、分担医
師訪問時点で、左下肢に軽度の痛みが残るものの、リハビリを継続している
状態。

審議結果：本薬剤と転倒との関係は完全に否定はできないが、ニカルジピン投与から約
2か月経過しての有害事象であり、ニカルジピンとの因果関係はない可能性
が高いと考える

○研究終了報告 3件

1) スタチンによる腎機能障害進行抑制効果に関する研究

申請者：高血圧・腎臓科医長 岩嶋 義雄

2) 非弁膜症性心房細動に対するカテーテルアブレーション治療周術期における経口 Xa 阻害薬リバーロキサバンの有効性及び安全性評価のための登録観察研究

JACRE-R: Japanese Anti-Coagulation Regimen Exploration in AF Catheter Ablation
Registry- Rivaroxaban cohort 申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾

3) 非弁膜症性心房細動に対するカテーテルアブレーション治療周術期における経口抗凝 固薬ワルファリンの有効性及び安全性評価のための登録観察研究

○通常審査議題

- 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試験 申請者：心臓血管内科部長 安斉 俊久

審議結果：条件付承認

- ・医師主導でもあり、企業側に個人情報がいけないよう、データの授受方法について説明して下さい。
- ・(心不全に影響するため) 発作性頻脈性不整脈を観察項目に入れて下さい。
- ・患者説明文書について、
 - ※2. 臨床研究を行う理由について、「一般的に販売」という言葉は一般的でなく、アジルサルタンのみが販売承認されているかのような表現を修正すること。
 - ※11. 参加による不利益について、採血量の誤記を修正すること。
 - ※12 健康被害に対する補償対象を明確にして下さい。企業との契約内容を確認の上、医薬品副作用被害救済基金・生産物賠償責任保険を始め、補償保険に加入するのであれば、内容に添った記載にして下さい。
- ・契約書(案)について、
 - ※冒頭部分:センター名称(国立循環器病研究センター)について修正すること。
 - ※添付資料、マイルストーンに関する条項は不必要な患者誘導・拡大収集の圧力にならないよう実現可能な設定にすること。
- ・計画書にあるペントラキシン等の特殊採血の必要性について、患者説明文書も含め、記載すること。

概要：高血圧を合併した左室拡張機能障害を有する心不全患者を対象として、アジルサルタンを投与したときの左室拡張機能に対する効果について、カンデサルタン投与を対照に、多施設共同、無作為化、試験実施者・被験者非盲検、評価者盲検、実薬対照、並行群間比較、臨床試験にて探索的に検討する。

主な審議内容：

- ・もともとARBに左室拡張機能改善効果を指摘されているが、カンデサルタンを(プラセボでなく)対象群に選んだ理由は？
 - 降圧はしないといけないので、ethicalな理由で、降圧薬は必要ではないか。後負荷を下げる効果が、カンデサルタンでより優位に強いであろうという予測もあり
- ・説明文書に記載の採血量に誤記あり
 - 修正します。(11ml→8.5ml)
- ・患者説明文書、5. 予想される副作用の記載について、カンデサルタンのほうが、副作

用が多いように見えてしまわないか？

→添付文書の通りの記載であり、発売されてからの期間の違いであり、このままの記載で参加に同意できる人のみ参加する。

- EDC を用いて、匿名化したデータのみ武田に渡すことになるのか？

→データの授受方法についてはまた確認してご報告します。

- ARB 以外の内服薬を追加した場合には、試験中止になるのか？

→降圧薬追加後も観察は続行する

- 頻脈性不整脈を観察項目に含めておいたほうがよい（心不全に影響するため）

→検討します。

- 院内採血検査 試験用にデータをご提示くださいとはどういう意味でしょうか？

→他院で採血検査を行った場合にそのデータを採用しますという意味で記載しています。

- 患者説明文書 12 健康被害の補償について、健康被害の補償対象を明確にしてください。「医薬品副作用被害救済基金、生産物賠償責任保険等で補償されます」という記載に問題がないか、武田薬品との契約内容も含めて確認して下さい。

→確認します。

- 補償保険に加入するのであれば、その内容に沿った説明にとどめるべきでは

→あわせて確認し修正いたします。

- 患者説明文書 2. 臨床研究を行う理由について、「一般的に販売」という言葉は一般的でなく、アジルサルタンのみが販売承認されているかのような誤解を受けない記載にすること。

→修正します。

- 契約書（案）冒頭のセンター名称が異なる。

→修正します。

- 契約書（案）の添付資料のマイルストーンに関する条項は不必要な患者誘導につながる記載ではないか？

→現在交渉中で圧力にならないよう実現可能な設定が望ましいと思われる。

- 計画書にある proBNP などの特殊採血の必要性について記載が必要。

→説明文書も含め修正します。

○その他

- 1) 前回審議され継続審議となった課題について、見直し点等を研究責任施設である研究機関と調整の結果、研究責任施設では既に承認され課題で他の参加施設も含め、既に動いている研究である為、プロトコル等の見直しは出来ないとの観点から、今回の研究について、当センターは、参加しないという結論になり、この申請を取り下げという申し出について、承認。

課題名：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

2) 10 / 24 厚労省主催の臨床研究倫理審査委員会研修の伝達講習を開催予定であったが、急遽、講師（伝達者）が出張になり、研修は来月（12 / 18）へ実施を延期。

以 上

・次回の委員会は、平成27年12月18日（金）10時から開催する。