

## 国立循環器病研究センター倫理委員会 (第 259 回) 議事要旨

日 時：平成 29 年 7 月 28 日 (金) 10:00～11:15

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、仲野委員、島岡委員、宮武委員、瀬戸山委員、望月委員、  
三井委員、猪原委員、北風委員、杉町委員、宮里委員、中川委員、  
宮本委員、杉本委員

### ○報告事項

- 1) 『非小細胞肺癌手術適応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』に関する倫理委員会での取扱いに係る件について報告。  
試験について一時中断となっているが、非投与群は試験を継続することになっている。  
通常診療にもどるなら適切であるが確認が必要である。  
阪大の倫理委員会において委嘱の方向で承認されれば手続きを行う。

- 2) 強制終了研究課題数について

7 月の終了報告は 32 件、先月の報告と合わせ 76 件となった。

### ○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、予備調査担当委員の判定により承認とした旨の報告。

- 1) 日本人 2 型糖尿病患者におけるダバグリフロジンによる睡眠呼吸障害への効果に関する研究  
申請者：病態代謝部室長 小倉 正恒
- 2) 急性期脳卒中例に対する新たな上肢機能リハビリテーション法の介入効果に関する研究  
申請者：循環器病リハビリテーション部医長 横田 千晶
- 3) もやもや病のバイパス手術におけるインドシアニグリーンを用いた局所脳血流測定に関する研究  
申請者：手術室医長 吉谷 健司
- 4) 線維筋性異形成による腎動脈狭窄患者を対象とした多施設共同研究への症例登録  
申請者：高血圧・腎臓科医長 岩嶋 義雄
- 5) 全国的レジストリーによる循環器疾患および脳卒中の実態把握の確立と両疾患合併例に関する研究  
申請者：副院長 安田 聡

- 6) 塞栓源不明脳梗塞患者における7日間連続心電図記録を用いた発作性心房細動検出の有用性に関する多施設共同観察研究2  
申請者：脳血管内科部門長 豊田 一則
- 7) 日英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  
申請者：心臓血管内科部長 安斉 俊久
- 8) 日常的な健康度を指標とした都市コホート研究：神戸トライアル  
申請者：予防健診部長 宮本 恵宏
- 9) 都市部地域住民を対象とした入浴の実態とメタボリックシンドローム等循環器疾患リスクに関する追跡研究  
申請者：予防健診部長 宮本 恵宏
- 10) ブルガダ症候群に対する同一プロトコールに基づいた電気生理学的検査の意義  
申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾
- 11) 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
- 12) 末期腎不全患者における肺高血圧症治療の効果指標の同定-非侵襲性心拍出量モニター-の応用-  
申請者：高血圧・腎臓科医師 岸田 真嗣
- 13) 循環器緩和ケアにおける診療の質評価に関する研究  
申請者：心臓血管内科部長 安斉 俊久
- 14) 心不全の新規医療の質指標 (QI: quality indicator) の開発  
申請者：心臓血管内科部門冠疾患科部長 野口 暉夫

○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) 若年性脳血管障害におけるもやもや病感受性遺伝子多型 RNF213 pR4810K の解析 (MOYA-JUV study) (研究計画の変更)  
申請者：脳神経内科部長 猪原 匡史
- 16) 非心原性脳梗塞患者におけるもやもや病感受性遺伝子多型 RNF213 pR4810K の解析 (MOYA-STROKE study)  
申請者：脳神経内科部長 猪原 匡史
- 17) 循環器用薬の薬物動態と遺伝子多型に関する臨床研究 (研究計画の変更)  
申請者：診療支援部長 長束 一行

- 18) 急性大動脈解離に関する全国規模登録 Japanese registry of acute aortic dissection (JRAD) (研究計画の変更)  
申請者：心臓血管外科部長 松田 均
- 19) 急性非代償性心不全に対する低用量心房性ナトリウム利尿ペプチド付加効果に関する無作為化比較試験 (研究計画の変更)  
申請者：心臓血管内科部長 安斉 俊久
- 20) 脳血管障害患者における口腔内細菌の影響に関する臨床研究 (研究計画の変更)  
申請者：脳神経内科部長 猪原 匡史
- 21) 脳卒中後てんかんの内科的治療予防効果及び再発予測因子の検証に関する前方視的研究 PROgnosis of Post Stroke Epilepsy (PROPOSE) (研究計画の変更)  
申請者：脳神経内科部長 猪原 匡史
- 22) 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：脳神経内科部長 猪原 匡史
- 23) 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
- 24) 75 歳以上の高齢者を対象とした非弁膜症性心房細動患者に対する抗凝固療法の全国実態調査 (研究計画の変更)  
申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾
- 25) 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 (研究計画の変更)  
申請者：薬剤部長 老田 章
- 26) アジアにおける心房細動患者の脳卒中予防に関する臨床調査 (研究計画の変更)  
申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾
- 27) 中等度の QRS 幅の拡大を認める左脚ブロック症例に対する aCRT を用いた心臓再同期療法に関する医師主導型臨床研究 (研究計画の変更)  
申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾
- 28) 一般的な検査結果を用いた診断システムの開発 (研究計画の変更)  
申請者：予防健診部長 宮本 恵宏

#### ○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) 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

事象内容：胎内で不整脈治療を行っており、不整脈は停止し出生したが胎児期から有していた頻脈性不整脈の再発と考えられ、胎児治療との因果関係は否定的と考えら

れる。児の全身状態には問題はなかったものの、結果的に入院期間が延長となった。

審議結果：有害事象の新生児頻脈性不整脈：異所性心房頻拍により入院期間が延長し抗不整脈薬投与との因果関係は否定できないものの、研究の継続は適切である。

## 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

事象内容：胎児不整脈で研究に参加し胎内でソタロールを用い治療を行っていた。不整脈は停止し満期産で出生。しかし、出生後1日目に低血糖が出現しNICUに入院することとなった。低血糖は一過性でその後の出現はない。胎内で使用したソタロールの副作用としてすでに報告もされている事象である。

審議結果：有害事象の新生児低血糖：高インスリン性低血糖は抗不整脈薬投与との因果関係は否定できないものの研究の継続は適切である。

## 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」

申請者：臨床研究部長 北風 政史

事象内容：胃癌の最末期状態で死亡された症例である。

審議結果：有害事象は死亡であるが胃癌との因果関係は考えにくいと判断ができることから研究の継続は適切である。

## 4) 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：臨床研究部長 北風 政史

事象内容：この症例は、大腸癌の手術をしている。

審議結果：有害事象は、この手術による合併症として癒着性イレウスが考えられるため因果関係は考えにくいと判断ができることから研究の継続は適切である。

## 5) 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：臨床研究部長 北風 政史

事象内容：本症例は、対照薬群で、テネリグリプチンの内服歴はなかった。

審議結果：有害事象の頻脈性心細胞（心不全増悪）との因果関係は考えにくいと判断ができることから研究の継続は適切である。

### ○重篤な有害事象に関する報告書

- 6) 心臓サルコイドーシスに対する抗菌薬治療の臨床的有用性を検討する探索的試験  
申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾

事象内容：この症例は、肺炎を起こし入院していたが治療のため転院となった。

審議結果：有害事象は肺炎であるが、この患者は対照群に割り当てられており標準治療であるステロイド投与のみの方であった。ステロイド投与中に生じる肺炎は従来からも認められる合併症であるため本事象に関しては重篤な有害事象であり因果関係は否定できないものの研究の継続は適切である。

### ○研究終了報告 35件

- 1) 「小児・先天性心疾患患者におけるトルバプタンの使用実態把握に関する多施設共同研究」  
申請者：小児循環器部 医長 大内 秀雄
- 2) 「先天性心疾患患者の心不全病態と血中アディポサイトカインの関連の検討」  
申請者：小児循環器部 医長 大内 秀雄
- 3) 「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」  
申請者：心臓血管内科部 医師 坂本 伸吾
- 4) 「活用場面の類推による学習転移の促進を目指した内省支援ツールの再設計-手術室看護師を対象として-」  
申請者：看護部乳幼児病 副看護師長 政岡 祐輝
- 5) 「胎児エコーによる出生後に動脈管依存性血行動態を呈するファロー四徴の後方視的研究」  
申請者：小児循環器集中治療室 医長 黒寄 健一

- 6) 「当センターにおける慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) 患者に対するバルーン肺動脈形成術 (BPA) の急性期及び慢性期治療効果予測の検討」  
申請者：心臓血管内科 医師 辻 明宏
- 7) 「糖尿病治療に関連した重症低血糖の調査研究」  
申請者：動脈硬化・糖尿病内科 部長 細田 公則
- 8) 「HDL 機能と循環器疾患発症との関連についてのコホート研究」  
申請者：病態代謝部 室長 小倉 正恒
- 9) 「血小板減少症患者の血小板機能解析」  
申請者：分子病態部 部長 小亀 浩市
- 10) 「気管挿管における声門通過難易度に関する観察研究」  
申請者：輸血管理室 医師 前田 琢磨
- 11) 「大動脈弁通過血流が弁口面積および圧較差の評価に与える影響に関する研究」  
申請者：心臓血管内科部門心不全科 医長 神崎 秀明
- 12) 「急性心筋梗塞患者の安静時、運動負荷時、および薬剤負荷時の左室収縮拡張機能と臨床的アウトカムに関する後ろ向き観察研究」  
申請者：循環器病リハビリテーション部 部長 後藤 葉一
- 13) 「心臓病患者におけるライフスタイルと健康的な行動についての日米比較調査」  
申請者：循環器病リハビリテーション部 部長 後藤 葉一
- 14) 「豊能二次医療圏域急性心筋梗塞地域連携クリティカルパス追跡調査」  
申請者：循環器病リハビリテーション部 部長 後藤 葉一
- 15) 「虚血性心疾患に対する外来型心臓リハビリテーションの有効性に関する多施設前向き登録研究 (J-REHAB)」  
申請者：循環器病リハビリテーション部 部長 後藤 葉一
- 16) 「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」  
申請者：病院 副院長 安田 聡

- 17) 「インドシアニングリーンを用いた近赤外線分光分析による Fontan 循環患者の血行動態評価に関する研究」  
申請者：小児循環器部 医長 山田 修
- 18) 「めまい・ふらつき感に対する運動療法の効果の検証」  
申請者：診療支援部 部長 長束 一行
- 19) 「急性循環器疾患（急性心筋梗塞・脳梗塞、脳出血・くも膜下出血）の重症度評価及び治療成績評価システムの開発と効果的運用に関する研究」  
申請者：医療安全管理部 部長 横山 広行
- 20) 「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)」  
申請者：病院 副院長 安田 聡
- 21) 「めまい・ふらつき感に対する運動療法の効果の検証（大阪府高石市版）」  
申請者：診療支援部 部長 長束 一行
- 22) 「急性大動脈解離の内科治療とその予後に関する後ろ向き観察研究」  
申請者：心臓血管内科 医長 原田 光一郎
- 23) 「ビルダグリプチンの糖尿病性腎症進展予防効果に関する研究」  
申請者：動脈硬化・糖尿病内科 医長 槇野 久士
- 24) 「リナグリプチンの2型糖尿病患者における抗酸化作用に関する研究」  
申請者：動脈硬化・糖尿病内科 医長 槇野 久士
- 25) 「当センターにおける低用量アスピリンと抗潰瘍薬の併用実態に関する後ろ向き観察研究」  
申請者：薬剤部 特任副薬剤部長 和田 恭一
- 26) 「エポプロステノール持続静注療法を含む初期3剤併用療法の副作用に対する実態調査」  
申請者：看護部 看護師 横田 翔菜
- 27) 「新生児心臓手術と Vasoactive-Inotropic Score に関する後ろ向き観察研究」  
申請者：小児循環器集中治療室 医長 黒寄 健一

- 28) 「HMG-CoA 還元酵素阻害剤ロスバスタチンによる腎保護効果の検討」  
申請者：動脈硬化・糖尿病内科 医長 榎野 久士
- 29) 「本邦における脳卒中を含めた循環器疾患の疾病負担に関する研究—ナショナルデータベースを用いた横断・縦断解析」  
申請者：予防健診部 部長 宮本 恵宏
- 30) 「プレセプシンが小児における心臓手術後の細菌感染の早期診断に有用であるかに関する調査」  
申請者：小児循環器部 医師 坂口 平馬
- 31) 「実地臨床におけるバイオリムス溶出性ステント (BES) とエベロリムス溶出性ステント (EES) の有効性及び安全性についての多施設前向き無作為化オープンラベル比較試験 (NEXT)」  
申請者：病院 副院長 安田 聡
- 32) 「冠動脈インターベンション後外来型心臓リハビリテーションの効果に関する前向き無作為割り付け試験 (J-REHAB PCI)」  
申請者：循環器病リハビリテーション部 部長 後藤 葉一
- 33) 「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」  
申請者：循環器病リハビリテーション部 部長 後藤 葉一
- 34) 「植え込み型補助人工心臓患者の機器トレーニングにおける DVD 教育の有効性の検討」  
申請者：看護部 看護師 長與 愛
- 35) 「オーダリングデータと検査データの 2 次利用に関する後ろ向き観察研究」  
申請者：医療情報部 研究職 中沢 一雄

審議結果：

○20) 「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)」について予定登録数が 12,600 件と全例登録された。当センターでは 50 件の予定が 99 と、倍も登録されているのに、研究結果については事務局より報告はなく不明であるということであるが、その後のご報告をお願いしたい。

○22) 「急性大動脈解離の内科治療とその予後に関する後ろ向き観察研究」について研



究期間が終わっている中で研究を続けると問題だという指摘を受ける可能性が高いのでシステムの漏れがないようにしていただきたい。研究責任者の異動により研究終了報告が遅れ、現在の部長が立場上研究責任者を引き継ぐこととなった。

○26)「エポプロステノール持続静注療法を含む初期3剤併用療法の副作用に対する実態調査」について症例数が1例も集まらなかったと言うことであるが、次回に再申請されるにしても、前回研究でどうだったかということも含めて改善案を出していただきたい。

○28)「HMG-CoA還元酵素阻害剤ロスバスタチンによる腎保護効果の検討」については40例中17例で、意外と集まらなかった。新規症例が何例ぐらいあるかというデザインも、研究開始時にあると思うのでそのところも検討をお願いしたい。

○29)「本邦における脳卒中を含めた循環器疾患の疾病負担に関する研究—ナショナルデータベースを用いた横断・縦断解析」についてですが、この研究は倫理委員会においての承認を得た上で厚生労働省のレセプトデータの利用申請をする必要があった研究である。しかし厚生労働省から利用申請の承認が出ず研究を行うことができなかった。

○30)「プレセプシンが小児における心臓手術後の細菌感染の早期診断に有用であるかに関する調査」についてはチェックリストの提出がなく強制終了となった案件である。

○32)「冠動脈インターベンション後外来型心臓リハビリテーションの効果に関する前向き無作為割り付け試験(J-REHAB PCI)」については、少し具体的な報告がほしい。

○35)「オーダリングデータと検査データの2次利用に関する後ろ向き観察研究」についてですが、データが集積されていたにも関わらず終了報告の失念とのことであるが、再発防止の検討が必要である。

## ○前回条件付承認課題

### 1) 深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制に対するリバーロキサバンの有効性及び安全性に関する登録観察研究

申請者：副院長 安田 聡

審議結果：条件成就

#### ○処方内容について、医師の裁量が反映された形になることを明記すること

(対象者について、イグザレルトの添付文書には腎機能の低下や50Kg以下の低体重、また高齢者については慎重投与というのが書かれているが、プロトコールにはこの記載がない。一律に3週間は15mgを1日2回、その後は15mg1日1回投与ということは問題ではないか)

#### ○説明文書が介入か観察かが明確になるようにすること

(P. 59の7は観察研究の説明になっていないのではないかと、また、観察研究であれば、リアルワールドで使われている方を調査する必要があるが、この研究計画書は、介入研究であるかのように、除外基準を細かく記載されている。逆に安全性を観察研究としては見るべきであると思われるので禁忌は除外としてそれ以外は除外すべきではないの

ではないか)

- 患者に対して、他の治療を選択した場合のほか、本件、イグザレルトを処方しつつ登録しないという選択肢もあることを明確にすること
- スケジュールは患者にわかるように、研究の終了期間なども明記するなどして示すこと (P58)
- プロトコール上の登録の終了期間なども明記すること

概要：我が国における静脈血栓塞栓症 (VTE) の標準治療は、静脈内/皮下への未分画ヘパリン (UFH) 投与とワルファリンの経口投与の併用であった。この標準治療については過去 50 年以上にわたる使用経験により有効性、安全性が検証されてきた。しかし一方で標準治療におけるいくつかの課題として、UFH については注射剤投与に伴う患者の利便性低下や APTT モニタリングに基づく用量調節が、ワルファリンについては効果発現の遅さや治療域の狭さ、食物や薬物との相互作用が大きいため頻回の PT-INR によるモニタリングが必要とされる点などが指摘されてきた。

リバーロキサバンは直接型活性化第 Xa 因子阻害薬であり、効果の発現の早さや定期的なモニタリングが不要な薬剤として開発された。それぞれ深部静脈血栓症または肺血栓塞栓症を対象とした国外第Ⅲ相臨床試験である EINSTEIN DVT 試験、PE 試験の統合解析において、有効性主要評価項目である症候性静脈血栓塞栓症再発については標準治療に対して非劣性 (HR 0.89, 95% CI 0.66-1.19,  $p_{\text{noninferiority}} < 0.001$ ) が検証され、安全性主要評価項目である重大な出血事象または重大ではないが臨床的に問題となる出血事象の複合では標準療法と同程度の発現頻度であり、かつ重大な出血事象は標準治療群と比較しリバーロキサバン群で有意な減少を認めた (HR 0.54, 95% CI 0.37-0.69,  $p = 0.002$ )。また国内においては 100 例を対象に国内第Ⅲ相臨床試験である J-EINSTEIN DVT 試験及び PE 試験が実施され、日本人における有効性・安全性については国外第Ⅲ相臨床試験との一貫性が示唆された。日本において深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症患者は欧米諸国と比較して稀であると考えられてきたことから日本における実臨床環境下における深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症治療のエビデンスは十分とは言えない。特に急性期治療選択や最適な抗凝固薬継続期間等の医療ニーズにおける我が国のガイドラインにおける記載は、より明確化する余地があるのが現状である。国内第Ⅲ相臨床試験である J-EINSTEIN DVT/ PE 試験についても、国内における登録可能症例数の制約により限られた症例数で実施された。さらに日本の DVT/PE 患者は欧米諸国と異なり、高齢化や低体重などの特殊な患者背景が存在するため、欧米諸国の臨床試験のデータを日本の実臨床にそのまま代

用可能か否か不明である。近年、我が国においても静脈血栓塞栓症診断数は増加傾向であることが報告されており、その重篤性・緊急性も鑑みて静脈血栓塞栓症診療に対して実臨床の現場からより適正な使用に関する情報が求められている。

主な審議内容：前回の条件は成就している。

以 上

- ・次回の委員会は、平成 29 年 8 月 25 日（金）10 時から開催する。