

国立循環器病研究センター倫理委員会(第265回)議事要旨

日 時：平成30年1月26日(金) 10:05～11:30

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、仲野委員、島岡委員、宮武委員、林委員、望月委員、安田委員、福嶋委員、宮里委員、中川委員、宮本委員、西前委員、

○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、予備調査担当委員の判定により承認とした旨の報告。

- 1) 国循バイオバンクにおける対応困難事例の調査・検討——バイオバンク協力の同意者と同意撤回者の問題を中心に——(研究計画の変更)

申請者：医学倫理研究部長 松井 健志

- 2) 2型糖尿病患者における、日常生活行動による熱産生 (NEAT) の血管内皮機能改善効果に関する研究

申請者：動脈硬化・糖尿病内科専門修練医 河面 恭子

- 3) 糖尿病治療薬の血管内皮機能改善効果についての検討—SGLT2 阻害薬を中心に腸内細菌を介した血管内皮機能改善効果—

申請者：動脈硬化・糖尿病内科医師 大畑 洋子

- 4) 自己免疫疾患患者由来試料を用いた創薬研究

申請者：臨床検査部長 宮田 茂樹

- 5) Fontan 術後患者の飛行機搭乗時経皮的動脈血酸素飽和度変化に関する研究

申請者：小児循環器部医長 大内 秀雄

○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。

- 6) 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

- 7) 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

- 8) Heart Failure Indication and Sudden Cardiac Death Prevention Trial Japan, HINOD 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

- 9) 母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究
(研究計画の変更)
申請者：周産期遺伝相談室長 根木 玲子
- 10) 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
- 11) 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(研究計画の変更)
申請者：病院 副院長 安田 聡
- 12) ナトリウム利尿ペプチドの個別分子測定を用いた心臓再同期療法でのレスポonder
予測に関する臨床研究(研究計画の変更)
申請者：病院 副院長 安田 聡
- 13) 特発性心室細動 (Brugada 症候群、早期再分極症候群) の病態と予後に関する多施設
調査研究(研究計画の変更)
申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾
- 14) 日本人 2 型糖尿病患者のインスリン単位調節における、患者の自己調節群と医師調
節群の QOL 及び自己効力感に関する比較研究(研究計画の変更)
申請者：動脈硬化・糖尿病内科医師 椽谷 真由
- 15) 手指の運動計測による認知症の早期発見に関する研究(研究計画の変更)
申請者：診療支援部長 長東 一行
- 16) 先天性心疾患診断用「超軟質実物大 3D 心臓モデル」の有用性の検証に関する臨床研
究 (研究計画の変更)
申請者：教育推進部長 白井 公
- 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 長東 一行
- 18) 血中リポテイコ酸定量による心サルコイドーシス血清診断の有用性に関する検討<多
施設共同研究> (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
- 19) 遺伝性脳小血管病 CADASIL のデータベース構築と運用 (研究計画の変更)
申請者：脳神経内科部長 猪原 匡史
- 20) 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
- 21) 経カテーテル大動脈弁置換術患者における術後心不全発症メカニズムの解析(研究計
画の変更)
申請者：心臓血管内科医師 天木 誠

○重篤な有害事象に関する報告

- 1) 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：本症例はテネリグリプチン群（試験薬群）に割り付けられ、2017年7月5日からテネリアの内服を開始している。今回、内服の中断なく回復した。試験薬との因果関係は否定はできないが、極めて低いものと考えられる。

審議結果：継続は可とする。

- 2) 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：本症例はテネリグリプチン群（試験薬群）に割り付けられ、2017年7月13日からテネリア内服を開始したが、同年8月12日にふらつき・立ちくらみがすると理由から内服を自己中断された経緯がある。そのため、今回の入院時にはテネリアを内服しておらず、テネリアの内服期間も短いため、因果関係はないものとする。

審議結果：継続は可とする。

- 3) 安定型冠動脈疾患を合併する非弁膜症性心房細動患者におけるリバーロキサバン単剤療法に関する臨床研究

申請者：副院長 安田 聡

事象内容：胸痛は冠動脈疾患が原因でなく、非特異的胸痛であった。しかし冠動脈危険因子の集簇があり、精査をしたところ無症候性心筋虚血が存在していた。胸痛症候群は「非」冠動脈疾患を指している。またこの症例は冠動脈疾患のハイリスク因子(高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病、陳旧性心筋梗塞を含む冠動脈疾患治療歴)が多数集簇している。イグザレルトの因果関係は完全には否定できないが、可能性は極めて低いと考えられる。また胸痛の原因は明らかではないが、冠動脈疾患によるものは否定されている。同じくイグザレルトの因果関係は完全には否定できないが、可能性は極めて低いと考えられる。

審議結果：継続は可とする。

○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

- 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試験

申請者：心臓血管内科部門心不全科 医長 神崎 秀明

事象内容：感染性の急性胃腸炎による入院で、絶食と抗生剤を含む点滴治療で症状が改善

し退院した。本件においては試験薬によるものとは考えづらく、共同研究機関の責任医師の判断で問題はないと考えられる。

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試験

申請者：心臓血管内科部門心不全科 医長 神崎 秀明

事象内容：一過性脳虚血発作と考えられる失神で入院した。2017年7月1日から内服しているジャディアンスによる脱水が原因ではないかと判断され、ジャディアンスを中止しジャヌビアに内服薬を変更された。

そのため、試験薬によるものとは考えづらく、共同研究機関の責任医師の判断で問題はないと考えられる。

審議結果：継続は可とする。

○研究終了報告 10件

- 1) 「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

- 2) 「HbA1c 測定機器検証及び変異ヘモグロビン実態検討試験」

申請者：診療支援部 部長 長東 一行

- 3) 「内科系心臓血管集中治療科(CCU)における睡眠バンドル介入の効果」

申請者：CCU病棟 副看護師長 尾崎 未佳

- 4) 「胸部大動脈外科手術におけるフィブリノゲン製剤（フィブリノゲン濃縮製剤とクリオプレシピテート）輸血の安全性ならびに適応症例、最適使用量の探索に関する研究（多施設共同後向き観察研究）」

申請者：心臓血管外科 医長 佐々木 啓明

- 5) 「科学的根拠に基づいたバンコマイシン治療を心不全患者に提供するための臨床研究」

申請者：薬剤部 主任薬剤師 島本 裕子

- 6) 「単心室症小児におけるバンコマイシン体内動態に関する後ろ向き観察研究」

申請者：薬剤部 主任薬剤師 島本 裕子

7) 「先天性心疾患小児患者におけるバンコマイシン体内動態に関する研究」

申請者：薬剤部 主任薬剤師 島本 裕子

8) 「脳血管再建術後の血行動態を予測する血流シミュレータ構築に関する研究」

申請者：NCU 医長 片岡 大治

9) 「非肥満者の循環器疾患リスク集積に対する保健指導技法の開発」

申請者：予防健診部 部長 宮本 恵宏

10) 「小児心臓外科手術の人工心肺後の止血凝固障害に対するクリオプレシピテートの有効性の評価に関する研究」

申請者：手術部 部長 大西 佳彦

○通常審査議題

1) 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）【継続審議】

申請者：バイオバンク長 植田 初江

審議結果：承認

概要：小児がバイオバンクの説明を受ける対象となることから10歳から15歳向けアセント（パンフレット）を作成。

主な審議内容：

・撤回書に理由を記載させることで、撤回のバイアスになるのではないかな。

→代諾者が同意した場合、他の人が撤回する場合を想定している。

・アセントに撤回書はないが

→成人用で撤回となる。

・現場が混乱しないように、使い分け（何歳からはこれで説明するなど）明確にした方がよいのではないかな。

→内部の連絡の問題ですが、年齢がわかるようになっているので大丈夫である。

2) 脳出血患者への低用量降圧薬3剤併用（Triple Pill, 3剤配合カプセル剤）の有効性を検討する研究者主導、多施設共同、国際共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、ランダム化比較試験 Triple therapy prevention of Recurrent Intracerebral Disease Events Trial (TRIDENT)

申請者：病院 副院長 豊田 一則

審議結果：不承認

○国際研究という観点ではなく、医師としてセンターとしてやるべきかを決めてから臨床研究の提案をしていただく必要がある。

○申請書類については、プロトコールやその他契約書、同意説明文書などを具体的に整理して見直しをしていただく必要がある。

概要：急性期脳内出血（ICH）は、脳卒中の中でも最も重症で治療が困難であり、世界で毎年 2000 万例の新規脳卒中症例の 10%以上を占める。ICH 既往のある患者は、再発やその他の重篤な心血管イベントのリスクが高い。PROGRESS 試験の成績から、このリスクは降圧によって低減することが可能であるとする有力な証拠が示されているが、多くの ICH 患者は降圧療法を受けておらず、受けている場合であっても治療による血圧コントロールが不十分な患者が多い。このような状況の背景には、強化降圧療法のベネフィットとリスクのバランスへの不安や十分な血圧コントロールを得るために複数の降圧薬を服用する必要があるという事情がある。ICH のように非常にハイリスクな患者集団に対して、高い血圧管理レベルを達成できる簡便かつ忍容性のある治療法が臨床現場で強く求められている。

本研究は、こうした ICH 患者の血圧管理について今なお残る臨床上的不安を解消し、降圧薬 3 剤併用療法を用いた強化降圧療法による ICH 後の重篤な心血管イベントの再発防止効果についての検証することを目的としている。

主な審議内容：

- ・ 3 剤がそれぞれ 1/2 量であるが、3 剤のため 1.5 倍となる。標準治療に上乘せすることで、添付文書に記載している最大容量を超える可能性はないか。
- もともと内服している降圧薬を変更する場合は、同等の力価となるように調整する。
- ・ 19.2 の表に記載がある投与量は、日本のガイドラインに記載の量ではないのでは。
 - ・ プラセボを一つ内服するだけでアドヒアランスが低下するのでは。デザインとして問題はないか。
 - ・ デザイン的に追加処方可能であり、割り付を行う必要があるか。
 - ・ 薬の追加は可能であるが、薬の最大量の観点から、プラセボを内服している場合にどこまで増やせるかわからないため、リスクがあるのでは。
 - ・ 有効であった場合、未承認薬であり日本で使用することはできない。リスクをおかすのであれば、治験の枠組みで行った方がよい。
 - ・ コンプライアンスを検討するのであれば、半剤を 3 つ内服させる群と、1 つにする群を比べた方がよいのでは。
 - ・ 治療ガイドラインを具体的に提示し、目標血圧などを提示した方がよい。
 - ・ プラセボ群に振り分けられた場合、不利益が生じないのが重要である。標準治療とは、内服薬の種類・内容に関して言っているのか、十分な血圧低下に関して言っているのか。

- ・プラセボ群は内服して、次の外来まで血圧が下がらないため不利益になる。RCT である必要があるか。血圧低下がみられなければ、すぐ脱落した方が安全ではないか。
- ・国際研究だからという観点ではなく、医師としてセンターとしてやるべきかを決めてから提案した方がよいのでは。
- ・説明文書にも、今回の議論の内容・問題点について記載されていないので、記載すべき。理解できない方がエントリーする可能性がある。
- ・契約文書では、センターはマネジメントの責任と義務を担うようだが、英訳の文書も付ける必要がある。守秘義務に関して厳しい記載をしている。

3) 抗血栓薬服用患者における cmm 陽性 *S. mutans* 感染と脳内出血発症との関連を検証する多施設共同観察研究

申請者：脳神経内科部長 猪原 匡史

審議結果：条件付承認

○P54 に記載がある CT は使用しないので削除する。

○P52 研究方法：認知機能検査について説明文書に記載する。

○歯周病菌の抗体価測定の抗体価を測定する意味を説明文書に記載する。

○Cmm の結果を伝えるか書いた方がよい。

Cmm 陽性ミュータンスの情報については、患者は知り得ないがそれがわかれば特殊な介入となり肝心なところであるので、説明文書に明確に記載する。

○契約書：ブリストルマイヤーズ 本研究の対象となるのはエリキュースを使ったものだけなのか。第 8 条、センターは本研究成果をブリストルマイヤーズのみに利用許諾というのは厳しいのでは→ブリストルマイヤーズには、エリキュースの安全性のみ報告する。

○ブリストルマイヤーズには、エリキュースの情報のみ提供することを明確に記載する。

概要：虚血性脳卒中の二次予防には抗血栓薬の使用が推奨される。ラクナ梗塞やアテローム血栓性脳梗塞の再発予防には抗血小板剤が、非弁膜症性心房細動 (nonvalvular atrial fibrillation: NVAF) などに起因する心原性脳塞栓症には抗凝固薬が用いられることが多い。ワルファリンが唯一の抗凝固薬であった時代は終わりを告げ、出血リスクを低減した直接作用型抗凝固薬が一般的となった。しかしながらそれでもなお、抗血栓薬使用による頭蓋内出血のリスクは临床上大きな問題となっている。とりわけアジア人では脳内出血発症のリスクが、他の人種に比較して明らかに高く、ワルファリン服用中の脳内出血も多い。同様の傾向は直接作用型抗凝固薬であるダビガトランでも示されている。抗血栓療法関連脳内出血は重篤なケースが多く、きわめて予後が不良であることから、出血リスクをより軽減させた抗血栓療法が求められる。

MRI を用いた検討では、アジア人では病理学的に高血圧性細動脈硬化症を反映する、脳の深部領域での微小出血が多いと報告されている。微小出血が検出された場合の将来の脳出血発症率は 10 倍以上に上昇することが報告されている。また、現在多施設共同前向き研究として本邦では BAT-2 研究 (The Second Bleeding with Antithrombotic Therapy Study) [臨床研究実施計画書番号 : M28-011]、欧州においては CROMIS-2 (Clinical Relevance of Microbleeds In Stroke) が進行中であり、これまで汎用されている臨床症状主体のリスク評価に加えて、MRI などの脳画像による脳小血管病の情報を含めた総合的な評価法が検討されつつある。

近年、脳内出血のリスクとして、既知の高血圧等の生活習慣病以外に、新たなリスクが明らかになってきた。その一つとして、申請者らは、口腔内の主な齲蝕原性細菌である *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) のうち、Cnm 蛋白というコラーゲン接着因子を発現する *cnm* 遺伝子陽性株 (*cnm* 陽性 *S. mutans*) を保有する脳卒中患者が、脳梗塞症例よりも脳内出血症例に 5 倍以上多いことを明らかにした。さらに、*cnm* 陽性 *S. mutans* を保有すると、脳内出血の前駆病変とされる、脳深部の微小出血を有する頻度が有意に高くなる (オッズ比 8.3 倍) ことも脳卒中コホート研究で明らかにした。検診コホートにおいても、*cnm* 陽性 *S. mutans* を保有すると、微小出血を有する頻度が有意に高まるとともに (オッズ比 14.4 倍)、認知機能の低下がみられた。しかしながら、未だ *cnm* 陽性 *S. mutans* が脳内の微小出血の増加や症候性脳出血の発症に及ぼす影響についての縦断的研究は存在しない。

本研究では、深部の微小出血を有する患者で、抗血栓薬 (抗凝固薬もしくは抗血小板薬) を服用する、特に出血リスクが高い患者群において *cnm* 陽性 *S. mutans* の有無を確認し、縦断的に微小出血を示唆する頭部 MRI 所見の変化、そして脳卒中発症率 (虚血性脳卒中の再発、出血性脳卒中の発症)、認知機能低下、フレイルの進行などを観察することで本細菌が脳の微小出血の増加や症候性脳出血の発症に及ぼす影響に関する縦断的データを集積する。本研究は、口腔内に *cnm* 陽性 *S. mutans* を保有し、かつ抗血栓薬を服用する脳出血高リスク群に対して、適切な脳梗塞の二次予防を推進するための基礎データを得ることが目標である。

主な審議内容 :

・パノラマ X 線は当院で撮影できるのか。

→はい。

・マイクロブリーズがあること、増加することに関しての臨床的な意味は何か。また、マイクロブリーズがある患者への抗血栓薬の使用に関してどう考えているか。

→マイクロブリーズは多ければ多いほど、認知症や脳出血のリスクとなることがあり控えた方がよいという意見がある。しかし、一方、血管に脆弱性があるため、脳梗塞のリスクとなり、抗血小板薬が必要もあるという見方もある。脳梗塞の 2 次予防、心房細動による

投薬の必要がある患者をエントリーする予定である。抗血小板薬をやめることは自由である。

その他

【プロトコール逸脱報告】1件

○保険加入の失念，その後の対応について報告を受けた。

→特に有害事象の発生はなく，試験再開に問題はない．今後問題発生時は速やかに報告をすること。

- ・次回の委員会は、平成30年2月23日（金）10時から開催する。