

国立循環器病研究センター倫理委員会(第 222 回)議事要旨

日 時：平成 26 年 6 月 27 日(金) 10:05～11:35

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、仲野委員、峰松委員、伊藤委員、妙中委員、河野委員、鎌倉委員、杉町委員、宮里委員、北風委員

○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) 静脈血栓症の危険因子であるプロテイン S K196E 変異を持つ血漿タンパク質の検出法に関する研究
申請者：分子病態部長 宮田 敏行
- 2) レセプトおよび DPC データを用いた心疾患における医療の質に関する研究(研究計画の変更)
申請者：副院長 小川 久雄
- 3) メタボリック症候群・肥満症の臨床疫学研究—ナショナルデータベースを用いた横断・縦断解析
申請者：予防健診部長 宮本 恵宏
- 4) 実臨床における Nobori バイオリムス A9 エリユーティングステントの至適二剤併用抗血小板療法 (DAPT) 期間の検討 (研究計画の変更)
申請者：心臓血管内科部門長 安田 聡
- 5) 当センターにおける肺高血圧症患者の患者特性、治療状況、および予後を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
- 6) BIOTRONIK 社製 DX ICD システム植込み患者を対象とした心房頻脈性不整脈の管理及び検出 (MATRIX) (研究計画の変更) 申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾
- 7) 遺伝性不整脈疾患の病因解明のための遺伝子解析と日本国内多施設登録 (研究計画の変更) 申請者：心臓血管内科部門医長 相庭 武司
- 8) 高圧法 (超高圧法) による PRP 活性化方法の検討
申請者：生体医工学部長 山岡 哲二
- 9) CT 撮影に関する医療被ばく実態調査及び線量評価
申請者：放射線部医長 東 将浩
- 10) 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

- 11) 腹部大動脈瘤の病態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
- 12) 閉塞性動脈硬化症の病態評価法の確立と内科治療の有効性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
- 13) 閉塞性動脈硬化症への内科治療における臨床経過と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
- 14) 臨床情報データベース構築による大動脈疾患など遺伝性血管難病に関する調査研究
申請者：分子生物学部長 森崎 隆幸
- 15) 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：血管外科部長 湊谷 謙司
- 16) DPP-4 阻害薬の血管障害に対する効果 (研究計画の変更)
申請者：糖尿病・代謝内科医長 岸本 一郎
- 17) 脳神経血管領域 IVR における術者水晶体への放射線被曝線量の実態調査
申請者：脳血管内科医長 早川 幹人
- 18) 非造影核磁気共鳴画像法を用いた 冠動脈インターベンション周術期心筋障害予測法の確立
申請者：心臓血管内科医長 浅海 泰栄
- 19) 急性期脳血管障害リハビリテーションの実態に関する後ろ向き調査研究
申請者：脳血管内科医長 上原 敏志

○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。

- 20) 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：分子病態部長 宮田 敏行
- 21) 脂質代謝異常を示す患者および家族の遺伝子解析：他施設からの検体を用いる研究計画 (研究計画の変更)
申請者：分子薬理部室長 高木 敦子
- 22) 睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験 (研究計画の変更) 申請者：脳血管内科部長 豊田 一則
- 23) 末期心不全患者に関する治療およびケアに関する後ろ向き実態調査 (研究計画の変更)
申請者：看護部 6 階東病棟副看護師長 河野 由枝

24) 『無症候性もやもや病の予後と治療法の確立をめざした多施設共同研究』
Asymptomatic Moyamoya Registry (AMORE) (研究計画の変更)

申請者：脳神経外科部長 高橋 淳

○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) 非弁膜症性心房細動患者の脳卒中および全身性塞栓症に対するリバーロキサバンの有効性と安全性に関する登録観察研究【再報告】

申請者：心臓血管内科部門長 安田 聡

報告内容：リバーロキサバン投与中に生じた十二指腸潰瘍による消化管出血。

審議結果：追加の情報を提出して頂きました。ワルファリンの使用の記載はなく、再度の予備調査では、使用薬剤の関与は疑われるが、リバーロキサバンの特性により想定される事象であり、研究計画の変更は要せず、継続は可と判定。

2) 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：脳血管内科部長 豊田 一則

報告内容：高用量のピタバスタチン投与中に生じた洞不全症候群。

審議結果：失神をきたして緊急入院となり、その後、ペースメーカー植え込み術が施行されています。予備調査においても、偶発的な事象と考えられ、試験薬との関係はないと判定。

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：左被殻出血を発症し、当該研究に参加。順調に転院予定であったが、血液検査により異常が見つかり、その後、無石性胆嚢炎（むせきせい たんのうえん）と診断された事案

審議結果：試験後偶発的に発見された事象で、試験薬との因果関係はないと判定

○研究実施状況報告

- ・ 1 件

※学会発表等があれば、そういった情報も頂きたい

○研究終了報告

- ・ 1 件

○前回条件付承認課題

1) 慢性閉塞性肺疾患と冠動脈動脈硬化の共通リスク要因に関する国際比較研究

【前回条件付承認】

申請者：予防健診部長 宮本 恵宏

審議結果：承認

- ・但し書きの文面を削除すること

概要：

本研究の目的は、日本の都市住民コホート研究である吹田研究と米国の大規模循環器疾患コホート研究である MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) で共通のプロトコールを元に呼吸機能検査、胸部 CT 検査による full lung scan および冠動脈石灰化スコアの算出を行い、COPD の有病率を明らかにするとともに、COPD 発症および phenotype、冠動脈石灰化と血中 n-3 系脂肪酸、イソフラボン濃度との関連を比較することで、COPD の成因を明らかにし、COPD と冠動脈疾患の共通リスク因子があるかどうかを明らかにすることである。

主な審議内容：但し書き以降は、削除すること。

- ・呼吸機能が未承認という点とマウスピース等が日本製だから安全という表現はどうか？呼吸機能の検査が米国と日本で、検査値が変わらないのかが問題だと思います。

○通常審査議題

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

申請者：病態ゲノム医学部長 岩井 直温

審議結果：条件付承認

- ・毛髪サンプルについての記載を統一すること。
- ・患者説明文書で、メチル化は DNA の制御機構の一つであることを明確にすること。

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：

- ・サンプル種類が3つあるのですが、なぜひとつに統一しないのか
→部位により異なる可能性があるのです。

- ・毛髪がある場所とない場所が分かれているので、統一してください。
→毛髪は加える方向で行う予定にします。
- ・毛髪はブラッシングで行いますか
→毛根が大事なので、ブラッシングで3～5本、取ればと考えます。
- ・遺伝子変異がターゲットの場所にメチル化されている場合には見えますか
→遺伝子変異がターゲットにあれば、メチル化はわかりません。
- ・血液と口腔粘膜を比較できるのであれば、両方を取る場合もありますか
→血液と口腔粘膜の両方とる場合もありますし、ない場合もあります。
- ・唾液や口腔粘膜から解析できますか
→収集キットがあります。
- ・今回の DNA メチル化サイトは何か所ですか
→25 か所程度です。
- ・今回、DNA を抽出して解析する研究ですが、ヒトゲノムの指針に遵守しないのですか
→今回は、DNA のシーケンス等はせず、表現型を見る検査のため、ヒトゲノム指針に携わらないと思っております。
- ・IC 文書では DNA はメチル化によって遺伝子発現を制御していると記載されていますが
→メチル化は、遺伝子発現を制御する機構の一つです。

2) 腹部大動脈瘤 (Abdominal Aortic Aneurysm; AAA) 手術時における FloTrac/VigileoTM モニターの正確性に関する研究 申請者：輸血管管理室医師 前田 琢磨

審議結果：承認

- ・代諾者からの同意は得ないことで統一してください。

概要：

この研究の目的は AAA 手術患者においての大動脈クランプ時における新しいバージョンの Flotrac/VigileoTM の正確性を確認することである。

本研究により、AAA 手術患者においての大動脈クランプ時においても Flotrac/VigileoTM が正確であることが示せれば、より低侵襲で末梢血管抵抗の変化にも追従するモニターが実現することになる。また、正確でないことが示されれば、改良のための一助になる。いずれにおいても低侵襲モニターの適応となる多くの患者への福音となると考えられる。

主な審議内容：

- ・経食道エコーでゴールドスタンダードでいいのですか
→ゴールドスタンダードは、通常している中でベストなものとして食道エコーを使用します。

- スワンガンツカテーテルは入れないのですか
→低心機能の患者においてはスワンガンツカテーテルを入れることはありますが、全例で入れることはないです。全例ではないので、今回は食道エコーを対象としております。
- 3D など時間分解能の点で、論文等で指摘される可能性がありますね
→その点をご指摘される可能性はあります。僧坊弁のクローズのタイミングと、アウトキックバルブのクローズのタイミングを合わせてとったということで、何とかアクセプトにこぎつけたということでございます。
- 今回、介入試験ではないと言われますが、フロートラックが繋がらない場合にはどこにつながりますか
→従来であれば、分かれています。二股に分かれても特に計測値には変わりません。
- 25 ページに代諾者の欄の記載がありませんが、代諾者からとりますか
→代諾者の可能性がないと思っておりますので、代諾者からはとらないように統一します。
- 前世代と第 4 世代とを性能比較したい場合には、同時に第 3 世代と比較することはしないのですか
→すでに第 3 世代の有用性はないと報告をしておりますので、使用するの難しいと考えております。

3) 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

申請者：心臓血管内科部長 安斉 俊久

審議結果：条件付承認

- 説明文書の 5. 研究の意義において、患者に判りやすい文面に修正してください。
- 研究計画書に記載されていますが、説明文書にも測定するウイルス名を記載してください。

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：

- DCM の予後が炎症が続いているかで変わってくると思いますが、患者が結果をおしえてほしいと言われた場合には患者に還元しますか
→現時点では想定していません。

- ・病理で、リンパ球が増えているなどは臨床に還元されると思われませんが、どこまでが患者に還元されますか
→CD3, CD68 までは通常診療として報告されていますので、そこまでかと思えます。
- ・通常診療と研究用との線引きがよくわからない。染色した組織サンプルはどうされますか
→現在は、研究用として行った組織サンプルは廃棄する予定。今後、バイオバンクで保存のシステムが可能になれば、また倫理委員会の再提出する予定です。
- ・国循のホームページに樹状細胞がプレスリリースでされたことはこの研究と関係しますか
→対象患者は違いますが、安斉部長の研究テーマの中です。
- ・研究計画書にウイルスゲノムを書いています、患者説明文書にも具体的なウイルス名を記載してください。
- ・患者説明文章に記載されている研究の意義の内容がすこし患者にとっては難しいです。
→修正いたします。
- ・初回拡張型心筋症の心筋生検はどれくらいの頻度でされますか
→ほぼ全例です。

4) 成人心房中隔欠損症に対するカテーテル閉鎖術術後の運動耐容能改善と心臓 MRI で計測した右心機能変化の関連を調べる研究

申請者：心臓血管内科部長 安斉 俊久

審議結果：承認

概要：

本研究は以下の3つの研究から構成される。

- (1) 術後の運動耐容能改善は術前の右心機能により規定されるかの検証、そして他の術前因子との寄与度の比較を行う。
- (2) 術後の運動耐容能改善を最も正確に予測するための術前右心機能指標の Cut-off 値を算出する。さらに(1)で同定された因子との組み合わせで精度が上がるかどうかを検証する。
- (3) 術後の運動耐容能の改善は右心機能をはじめとして何の因子が改善することによりもたらされているのかを比較検討する。

主な審議内容：

- ・ASD は通常診療では、MRI までして右心機能は調べますか
→通常は、MRI までしません。
- ・最初に院内で右心機能で除外された患者が存在する場合には、バイアスが入るので、加えないのですか
→適応になったものというふうに限定しますので、今回はリミテーションとなると思

います。

- CPX に術前、術後にされるのですか
→通常、術前に CPX しております。

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

審議結果：条件付承認

- 契約書（案）を提出してください。
- DPP-4 阻害剤の中で、テネリグリプチンを選択した理由を患者説明文章に記載してください。
- 糖尿病治療について、ガイドライン等を示して、今回の割付の妥当性について、わかりやすく、説明文書や研究計画書に記載してください。

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：

- 医師賠償保険と研究グループ保険と何が違うんですか
→医療行為とプロトコルの不備の違い等です。
- 選択基準として糖尿病患者で、心疾患は含むのですか
→その点は特に定めておりません。心エコーの検査が大事な試験ですので、その施設を選択しております。
- DPP-4 阻害剤が現時点の第一選択となっている現状で、対照群は DPP-4 を使用しないとオプションだが良いのか
→DPP-4 阻害剤を多くの患者が使用している現状で、使用しないことを十分説明し、血糖コントロール等を十分に行うことをご理解頂ける患者を対象とする
- 従来 DPP-4 阻害剤投与されている人が DPP-4 阻害剤以外に振り分けられることに不利益ではないのか。
→DPP-4 阻害剤が必ずしもいいという結果ではないので、そのように考えておりません。
- DPP-4 阻害剤を服用した患者様が服用できなくなる場合のデメリットになる可能性もある点などを詳しく、わかりやすく説明してください。
- DPP-4 阻害剤は、テネリグリプチン以外にもあるのですか？今回、テネリグリプチン

を選択された理由はなぜですか？

→DPP-4 阻害剤が薬理効果がかかなり強い薬剤のため、今回選択した。

→説明文書にも、テネリグリプチンを選択した理由を記載してください。

- 今回は糖尿病治療を3年間固定するため、かなり不利益がないことを明確にしておかないといけない。循環器病研究センターにおいて、どこを受診しますか？

→糖尿病代謝内科の患者もかなり多いと考えております。どちらでも、対象になると思います。

- HbA1c 値、肥満などの定義も記載した方がいいのではないですか、テネリグリプチンで割り付けられてはいけない人が含まれるのではないですか。たとえば、HbA1c の除外基準など加えなくていいのですか？

→HbA1c が高い場合には、スタートは DPP-4 か、ないのかで選択して、もしコントロール不良の場合には、追加していく方向と考えております。

- 田辺三菱製薬の契約書がついてないですが？

→まだ途中です。

- 契約者は、国立循環器病研究センターですか？

→総長になると思います。

- 各研究機関の契約となりますか？

→センターと各医療機関と契約します。

- 次回の委員会は、平成26年7月25日（金）10時から開催する。