

平成 17 年 11 月 28 日

遺伝子研究倫理委員会

委員長 南光進一郎



副委員長 沖永功太

委員 水口國雄

委員 井上圭三

委員 堀内俊一

委員 江川恵津子

委員 井上柄厚

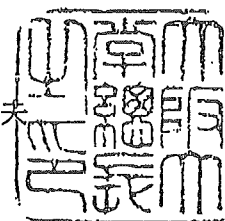


許可番号	111
------	-----

平成17年11月17日

医学系研究科・助手
北川 一夫 殿

総長 宮原 秀夫



ヒトゲノム研究審査結果通知書

課 題 名：「アスピリンレジスタンスの実態ならびにその遺伝子背景に関する研究」
研究責任者所属氏名：医学系研究科・助手 北川 一夫
研究実施承認期間：平成17年11月～平成21年12月

上記に係る実施計画等（研究）を平成17年11月1日開催の委員会で審査し、結果、承認したので通知します。

倫理委員会
審査結果通知書

平成17年6月1日

実施責任者
脳血管内科
医師 古井英介 殿

広南病院倫理委員会
委員長 野村 宏



課題名：抗凝固薬・抗血小板薬の標的およびこれら薬剤を修飾するタンパク質・遺伝子の解析を通じた最適投与量の評価方法の標準化に関する研究

上記課題の実施計画を平成17年6月1日の倫理委員会にて審査し、下記のとおり判定しましたので通知します。

記

判定

- 承認する。
- 条件つきで承認する。
- 変更を勧告する。
- 承認しない
- 該当しない

審査結果通知書

研究責任者（申請者） 和田 英夫 殿

平成 17 年 12 月 21 日

三重大学大学院医学系研究科長
鎮 西 康 雄 印

*受付番号 No. 611

研究課題名

The Study on Profile and Genetic factors of Aspirin Resistance (ProGEAR study)
アスピリンレジスタンスの実態ならびにその遺伝子背景に関する研究

上記に係る倫理審査申請等について、下記のとおり判定したので、通知します。

記

判定	① 承認 2 条件付承認 3 不承認
理由	

遺伝子研究倫理審査委員会審査結果報告書

平成 18 年 2 月 21 日

付属病院集中治療室

医員・助手 山本 剛 殿

遺伝子研究倫理審査委員会

委員長 島田 隆



貴職より再提出のありました研究課題につきまして、審査の結果、下記のとおりとなりましたのでご報告いたします。

記

受付番号 : 17-3

課題名 : アスピリンレジスタンスの実態ならびにその遺伝子背景に関する研究

上記の案件の実施を

- (1) 承認する
- ~~—(2) 条件付きで承認する—~~
- ~~—(3) 承認しない—~~
- ~~—(4) その他—~~

以 上



別記様式第3号 (第8条関係)

遺伝子解析研究許可決定通知書

平成18年 3月10日

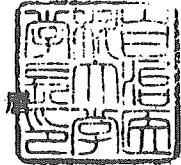
申請者 (研究責任者)

内科学講座循環器内科学部門

苅尾七臣 殿

自治医科大学

学長 高久史



受付番号: 第 遺05-30号

課題等名

The Study on Profile and Genetic factors of Aspirin Resistance(ProGBAR study)

アスピリンレジスタンスの実態ならびにその遺伝子背景に関する研究

さきに申請のあった上記の課題について、遺伝子解析研究倫理審査委員会及び生命倫理委員会での審議及び審査結果を踏まえ、研究の実施を許可することに決定したので通知します。

なお、生命倫理委員会の判定結果は下記のとおりでした。

記

判定結果	承認	条件付承認	変更の勧告	不承認	中止	その他
理由、条件、勧告又は意見						

Aspirin Resistance Protocol

抗凝固薬・抗血小板薬の標的およびこれら薬剤を修飾するタンパク質・遺伝子の解析を通じた最適投与量の評価方法の標準化に関する研究

平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

課題番号：H17-循環器（生習）-002

研究課題名

The Study on Profile and Genetic factors of Aspirin Resistance (ProGEAR study)

アスピリンレジスタンスの実態ならびにその遺伝子背景に関する研究

主任研究者

国立循環器病センター 病因部

宮田 敏行 部長

2005 年 8 月 3 日 ver. 0.8

2005 年 8 月 17 日 ver. 0.83

2005 年 8 月 18 日 ver. 0.90

2005 年 8 月 19 日 ver. 0.91

2005 年 8 月 23 日 ver. 0.92

2005 年 9 月 5 日 ver. 0.93

2005 年 9 月 8 日 ver. 1.00

2005 年 9 月 15 日 ver. 1.10

2005 年 9 月 20 日 ver. 1.11

2005 年 10 月 4 日 ver. 1.12

2005 年 10 月 19 日 ver. 1.13

2005 年 11 月 16 日 ver. 1.20

2005 年 11 月 17 日 ver. 1.21

2005 年 11 月 28 日 ver. 1.22

2005 年 12 月 13 日 ver. 1.23

背景

近年、アスピリン投与にも関わらず血小板機能が効果的に抑制されない患者群がアスピリン投与群の数%から 20%以上の割合で存在するとの報告があるⁱ⁾。これらの患者群は、アスピリンに感受性を示す患者群と比較して、血栓塞栓症を発症するリスクが高いことが報告されている^{ii,iii)}。しかしながら、アスピリンレジスタンスの統一された定義ならびにその原因について、未だに明確にはされていない。

本研究では、脳梗塞ならびに急性冠症候群に対する 2 次予防としてアスピリン投与を受けている患者群を対象に、アスピリンレジスタンスの発症頻度、予後ならびに遺伝子背景を明らかにするために、多施設共同プロスペクティブコホート研究を計画した。

試験期間

患者登録開始	2005 年 11 月
患者登録終了	2006 年 10 月
追跡期間	登録後 2 年間
最終患者追跡完了	2008 年 10 月

目的

脳梗塞ならびに急性冠症候群に対する 2 次予防としてアスピリン投与を受けている患者群におけるアスピリンレジスタンスの発症頻度、寄与因子ならびに遺伝子背景を明らかにする。

Study Design

Multi-center, prospective, cohort study 多施設共同前向きコホート研究

症例の選択基準

以下の基準のすべてを満たす症例

- 1) 脳梗塞（心原性脳塞栓症をのぞく）／TIA および急性冠症候群の二次予防としてアスピリンの投与を受けている長期服薬患者
 - 服薬開始後 28 日以上
 - 最終イベント後 28 日以上で、最終イベントから 2 年以内（可能な限り最終イベントから 6 ヶ月以内にエントリーする。）
 - 他の抗血小板薬やワルファリンは服用していない。
- 2) 登録時年齢 20 歳以上

- 3) 患者自身により文書により同意を得られた患者
注) 患者自身により同意を得たが、神経症状等で署名ができない場合は、代筆者による署名可とする。

症例の除外基準

以下の基準に 1 つでも該当する症例は除外とする

- 1) 悪性腫瘍のある患者、あるいはその疑いのある患者
- 2) 3ヶ月以内の血小板数が 10 万/ μ l 以下もしくは 45 万/ μ l 以上の患者
- 3) 先天性出血性素因のある患者
- 4) 心房細動のある患者
- 5) 登録 2 週間前から登録までに手術やカテーテルインターベンションなどの処置を受けた患者
- 6) 登録 2 週間前から登録までにヘパリン (低分子ヘパリン)、ダナパロイド等の抗凝固薬の投与を受けた患者
- 7) Modified Rankin scale 4以上 (中等度から重度の障害: 援助なしでは歩行できず、身のまわりのこともできない) の患者

評価項目

主要評価項目

- 1) 以下のイベントの複合エンドポイント
脳梗塞、TIA、心筋梗塞、不安定狭心症、血行再建術、その他血栓塞栓症の発症、心血管疾患による死亡

副次的評価項目

- 1) Clinical aspirin resistance (臨床的アスピリンレジスタンス)
- 2) Laboratory evidence of aspirin resistance (診断学的アスピリンレジスタンス)
 - ① Failure of aspirin to inhibit platelet function detected by agregometry (血小板凝集計による診断)
 - ② Failure of aspirin to inhibit platelet function by measuring COX1 (COX1 機能測定による診断)
 - ③ Failure of aspirin to inhibit shear-induced platelet thrombus formation (ずり応力測定系による診断): 国立循環器病センターのみの評価項目

評価項目の定義

アスピリンレジスタンスの定義

- 1) Clinical aspirin resistance

アスピリンを服用しているにも関わらず、フォローアップ2年間の間に主要評価項目に達した患者

- 連続して5日以上休薬した場合、休薬した期間（開始日、終了日）、休薬した理由、その間代替の抗血小板薬を服用した場合は、その薬品名と投与量を記載する。

2) Laboratory evidence of aspirin resistance

① Failure of aspirin to inhibit platelet function detected by agregometry

- 0.3 mg/ml(1mM) and 0.5mg/ml (1.6mM) of Arachidonic acid
"in house"で健常者を20名程度測定し、その平均の20%以上凝集を認めた患者ⁱⁱⁱ⁾
- 1 µg/ml and 4 µg/ml of Collagen
"in house"で健常者を20名程度測定し、その平均の50%以上凝集を認めた患者

注1) 各施設で2濃度測定できない場合には、0.3 mg/ml(1mM) of Arachidonic acid、1 µg/ml of Collagenの濃度で測定する。

注2) PRPを採取した後の検体を用いて、DNA抽出をおこなう。

② Failure of aspirin to inhibit platelet function by measuring COX1

- Levels of serum TxB₂
測定した患者の上位20%をアスピリンレジスタンスと定義する。
- Levels of urine 11-dehydro TxB₂ⁱⁱⁱ⁾ (first morning urine specimen)
測定した患者の上位20%をアスピリンレジスタンスと定義する。

③ Failure of aspirin to inhibit shear-induced platelet thrombus formation (国立循環器病センターのみの測定)

- ずり応力下血小板血栓形成能で7分後に形成される血小板血栓の高さが15µm以上の患者 (peel off現象がほとんど認められない患者)

観察項目

1) 患者背景

年齢、性別、身長、体重、body mass index、腹囲、基礎疾患 (MI、狭心症、脳梗塞、TIA)、合併症 (腎機能障害、肝機能障害、糖尿病、高脂血症、高血圧、心不全、末梢血管疾患)、血小板数、ヘモグロビン (赤血球数)、血圧、喫煙、インターベンションや手術の有無、頸動脈病変 (手術、ステント)、

2) アスピリンの種類 (腸溶錠かどうか)、服薬量、服薬期間、compliance (問診ならびに、空腹時でない場合として外来に来院されたときに、抜き打ちで

サリチル酸濃度を一回測定する)

3) 併用薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)、プロトンポンプインヒビター、スタチン、アンギオテンシンIIレセプターブロッカー)

4) イベント

脳梗塞、TIA、心筋梗塞、不安定狭心症、血行再建術、その他血栓塞栓症、死亡、大出血 (顕在的で、2g/dL以上のヘモグロビン減少、4単位を超える赤血球輸血が必要とされる出血、頭蓋内出血、後腹膜腔内出血、関節内への出血のいずれかを満たす場合)

5) 血小板機能検査ならびに採血

採血前2週間、血小板機能に影響を与える他の薬(アスピリンを含んだもの、NSAIDs)を服薬していないことを確認の上測定(薬剤リストを作成し、それを元に問診の上確認)。

最終アスピリン服用から採血までの時間を記載

6) 遺伝子解析

受容体 : GPIIb/IIIa, collagen receptor, thromboxane receptor など

酵素 : COX-1, COX-2, thromboxane A2 synthase など

DNAマイクロアレイに含まれる全染色体領域における50万箇所程度のSNP

(観察スケジュール)

	同意取得時 *	1ヶ月後 *	6ヶ月後	1年後	1年6ヶ月後	2年後
患者背景	○					
アスピリン 服用状況	○	○	○	○	○	○
併用薬	○	○	○	○	○	○
イベント	○	○	○	○	○	○
血小板機能 検査		○	○			
遺伝子採血		○\$				
採血1	○	○ 末梢血のみ	○ 末梢血のみ	○		
採血、採尿2		○				

- Follow-upするphysicianは、血小板機能の結果をもとにした、投与量の調節等、抗血小板療法に関する介入は行わない。
- イベントのフォローは、イベント質問表を用いて行う。

- アスピリン服薬のコンプライアンスを確認するため、空腹時でない場合として外来に来院されたときに、抜き打ちでサリチル酸濃度を一回単独で測定する。
- * 同意取得時に採血前 2 週間、血小板機能に影響を与える他の薬（アスピリンを含んだもの、NSAIDs）を服薬していないことが確認できる場合には、一ヶ月後と同意取得時の検査を同時に行っても良い。
- \$ 遺伝子の調整は、EDTA-2Na 5mL 採血管を用いる。
(ただし、国立循環器病センターは血小板機能検査の検体の残りをを用いて実施する。)
- 採血 1) 末梢血検査、生化学検査（肝機能、腎機能、尿酸、脂質など）
採血、採尿 2) Levels of serum TxB₂, Levels of urine 11-dehydro TxB₂

統計解析

- 症例の取り扱いと解析対象集団
登録された患者のうちアスピリンを服用した患者を解析対象とする。
休薬期間に関しての情報は、解析に加味する。
- 主要評価項目の解析
Clinical aspirin resistance（臨床的アスピリンレジスタンス）に対して、Laboratory evidence of aspirin resistance（診断学的アスピリンレジスタンス）の 3 項目ならびに観察項目が、危険因子となるかどうかを解析する。
また、その場合のリスク比を検討する。
- 副次的評価項目の解析
 1. Laboratory evidence of aspirin resistance（診断学的アスピリンレジスタンス）の 3 項目それぞれに対する観察項目のリスク因子としての関与
 2. Clinical aspirin resistance（臨床的アスピリンレジスタンス）ならびに Laboratory evidence of aspirin resistance（診断学的アスピリンレジスタンス）の 3 項目それぞれに対する候補遺伝子における SNP との相関
- 中間解析 全症例登録後に行う。
この際には、Laboratory evidence of aspirin resistance（診断学的アスピリンレジスタンス）の 3 項目の頻度ならびにそれに関与する因子について解析を行う。

サンプルサイズ設計

主要評価項目に基づく必要症例数の設定

1年間で1,000症例の登録を目標。

症例数の設定根拠

- アスピリン服用時の2年間の follow up で全イベントの発症割合は10%と推定する。
- アスピリンレジスタンス群は対象集団で20%存在すると仮定する。
- 通常服用群に比べアスピリンレジスタンス群は、イベント発症割合は通常より2倍リスクが高い20%であると仮定する。(文献1から3より)
- α エラー(両側)を5%、精度を20%とする。
- 予想される脱落の割合を20%と仮定し、データの欠測を10%程度考慮すると、988名(約1,000名)必要となる。

研究の中止

以下の場合には研究を中止する。

- 1) 患者本人もしくはその代諾者が同意を撤回した場合
- 2) ワルファリン、塩酸チクロピジン、シロスタゾール、塩酸サルボグレラートを使用した場合
- 3) 経過中に、悪性腫瘍と診断された場合
- 4) 経過中に心房細動となった場合(ワルファリン使用の有無にかかわらず)
- 5) エンドポイントとなるイベントを発症した場合
- 6) その他

データの品質保証

品質管理と品質保証

各実施医療機関の責任医師は、原資料(カルテ、ワークシート等)と症例報告書との整合性に責任を負う。中央事務局は、適宜電話、訪問等による品質管理を実施する。

研究実施者以外の者の直接または間接閲覧による原資料の確認については、倫理委員会の承認を必要とする。

症例報告書の作成と報告

症例報告書の作成と報告は、各実施医療機関の責任医師の責務である。責任医師及び担当医師は、本研究に登録した全症例について、全研究期間を通じて症例報告書を継続的に作成する。

データの集積と管理

症例報告書に記録されたデータは、各実施医療機関からデータセンターへ送られる。データセンターは決められた手順書に基づいて適切にデータを管理する。

記録の保存

1) カルテ

研究に対して参加同意いただいた各患者のカルテには少なくとも下記の項目について明確に記載すること

- ・ 本研究に参加したこと（研究名、同意説明日、同意取得日）
- ・ 診断（既往歴、現病歴）
- ・ 研究期間中に服用している薬
- ・ 研究期間中の全ての来院
- ・ 全てのイベント
- ・ 研究参加の中止日時及びその理由

2) 実施医療機関における記録の保存

各実施医療機関の責任医師は、本研究における以下の資料を主任研究者から通知があるまで保存する。

- ・ 症例報告書（原本）
- ・ 研究対象者の同意（原本を保存し、コピーは研究対象者に渡す）及び情報提供に関する記録
- ・ 症例報告書の元になった記録（カルテ、ワークシート等）
- ・ 倫理委員会からの通知

3) 中央事務局における記録の保存

中央事務局は、主任研究者の責任において症例報告書やその他の資料を保存する。

研究計画書の改訂

研究についての手順変更は、運営委員会が決定する。

診療費用

血小板凝集能測定に必要な試薬は、研究費で一括して購入する。中央事務局で調製し、凍結した後、各実施施設に配布する。

Levels of serum TxB₂、Levels of urine 11-dehydro TxB₂、サリチル酸の測定についての費用は、研究費にて負担する。

結果の公表

主任研究者は、研究結果の論文投稿及び公表について責任をもつ。公表の際には研究対象者の個人が特定できないように十分に配慮する。

倫理的配慮

実施に関する配慮

本研究は患者を対象とした多施設共同臨床研究であり、ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して実施する。

本研究は、実施医療機関においてそれぞれ倫理審査委員会の審査を受け、承認のうえ実施する。

研究実施者は、研究対象者の個人を尊重し、個人情報に厳重に保護し、取り扱いには十分留意する。今回収集するデータは、本研究のみに使用する。集計・解析にあたっては、個人名ではなく識別番号を用いて研究対象者を特定する。

患者への説明と同意

担当医師は、本研究について以下の内容を被験者本人に説明し、参加について文書による同意を本人より得るものとする。（ただし本人の状態によっては代諾者からの文書同意でも可能とする） また、研究計画書は、本人（もしくは代諾者）の希望により、いつでも閲覧することができる。

同意説明文書には少なくとも次の項目が含まれていなければならない。

- 1) 研究を目的としたものであること
- 2) 研究の目的
- 3) 研究責任者の氏名、職名及び連絡先
- 4) 研究計画等の概要
- 5) 研究の方法、研究に参加する予定の研究対象者数

- 6) 予測される危険性
- 7) 予想される臨床上の利益及び不利益
- 8) 研究に参加する期間(終期を明記すること)
- 9) 研究協力の任意性及び撤回の自由
- 10) 研究に参加しないこと、又は参加を取りやめることにより研究対象者が不利な扱いをうけないこと
- 11) 研究の結果が公表される場合であっても、研究対象者の個人情報 は 保全されること
- 12) 研究対象者が研究及び研究対象者の権利に関して、さらに情報が欲しい場合に照会すべき実施医療機関の相談窓口
- 13) 研究対象者の人権保護に関して重要な事項
- 14) 研究対象者の費用負担に関する内容
- 15) 知的所有権に関する事項
- 16) 研究対象者が守るべき事項

実施体制

Steering Committee (運営委員会)

宮田敏行、長束一行、嘉田晃子、宮田茂樹

実施医療機関

国立循環器病センター

東京女子医科大学

都立荏原病院

香川大学

名古屋市立大学大学院

川崎医科大学

奈良県立医科大学

国立病院機構福岡東医療センター

中村記念病院

東海大学

帝京大学

大阪大学

国立病院機構嬉野医療センター

財団法人 広南会広南病院

自治医科大学

熊本大学

日本医科大学
三重大学
佐渡総合病院
秋田県立脳血管研究所

臨床評価委員会

池田康夫 慶応義塾大学医学部 内科学教授
尾崎由基男 山梨大学医学部 臨床検査学 教授
村田 満 慶応義塾大学医学部 臨床検査学 教授

登録、データセンター

株式会社 日本アルトマーク

統計専門家

嘉田晃子、米本直裕

中央事務局

宮田敏行、長東一行、嘉田晃子、宮田茂樹

検査測定機関

株式会社 エスアールエル

研究者一覧

共同研究者	所 属	職 名
峰松一夫	国立循環器病センター	部長
北風政史	国立循環器病センター	部長
鎌倉史郎	国立循環器病センター	部長
長東一行	国立循環器病センター	医長
宮崎俊一	国立循環器病センター	医長
宮田茂樹	国立循環器病センター	医長
嘉田晃子	国立循環器病センター研究所	室員
内山真一郎	東京女子医科大学	教授
長尾毅彦	都立荏原病院	医員
細見直永	香川大学	助手
山脇健盛	名古屋市立大学大学院	助教授
木村和美	川崎医科大学	助教授

齊藤こずえ	奈良県立医科大学	助手
中根 博	国立病院機構福岡東医療センター	部長
中河原譲二	中村記念病院	部長
後藤信哉	東海大学	助教授
一色高明	帝京大学	教授
北川一夫	大阪大学大学院	助手
入江克実	国立病院機構嬉野医療センター	医長
古井英介	財団法人 広南会広南病院	医師
小川久雄	熊本大学	教授
苅尾七臣	自治医科大学	教授
和田英夫	三重大学	助教授
田中啓治	日本医科大学	教授
服部 晃	佐渡総合病院	病院長
長田 乾	秋田県立脳血管研究所	部長
齋藤能彦	奈良県立医科大学	教授
上野 聡	奈良県立医科大学	教授
米本直裕	京都大学	大学院生
山崎昌子	東京女子医科大学	非常勤講師
小林美紀	都立荏原病院	医員
山田健太郎	名古屋市立大学	大学院生
井口保之	川崎医科大学	医師
上山憲司	中村記念病院	主任医長
堀井 学	奈良県立医科大学	助手
大坪亮一	国立循環器病センター	医師
阪田敏幸	国立循環器病センター	技師

文献

- ⁱ Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 230-235
- ⁱⁱ Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, et al. Aspirin resistance thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105: 1650-1655.
- ⁱⁱⁱ Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 961-965

アスピリンレジスタンスのメカニズム

血中サリチル酸を測定します

アスピリン(アセチルサリチル酸)

服薬遵守の低下、用量<75 mg/日

問診で聞き取ります

問診で聞き取ります

粘膜のエステラーゼによるサリチル酸への変換
併用薬の相互作用(プロトンポンプ阻害薬)

吸収の低下

併用薬の相互作用(イブプロフェン)
遺伝子多型(COX-1)

門脈での循環

赤血球のエステラーゼによるサリチル酸への変換

遺伝子多型を調べます

血小板への結合能の低下

TXA2量の低下

診断学的アスピリンレジスタンス



抑制

プラークの破綻

血小板の活性化

動脈血栓性血管イベント

想定されるアスピリンレジスタンスの原因を赤字にて示します

測定します

別経路による血小板の活性化
血小板以外でのトロンボキサン産生、
血小板ターナーンオナーの上昇、
除外基準

動脈血栓性ではない経路
(動脈炎、心内膜炎)

臨床的アスピリンレジスタンス

ProGEAR研究で測定する項目は吹き出しで示します