

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

**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～19 年度 総合研究報告書

主任研究者 宮 田 敏 行

国立循環器病センター研究所

平成 20 (2008) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告書

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 宮田 敏行 …… 1

資料	1. 各施設の倫理委員会での承認通知書 ……	9
	2. プロトコール Ver. 1.50 ……	34
	3. Clinicaltrials.gov への公開 ……	48
	4. 日本循環器学会の ProGEAR 研究の後援 ……	51
	5. ProGEAR study 同意説明文書 ……	53
	6. ProGEAR study 遺伝子解析について ……	56
	7. ProGEAR study 同意書 ……	57
	8. 症例登録と症例報告書の作成手順 ……	58
	9. 登録票 ……	59
	10. 登録データ変更依頼書 ……	60
	11. 中止報告書 ……	61
	12. ProGEAR study Web 症例登録 ……	62
	13. 症例報告書 (1) 同意取得時・1ヶ月後 ……	63
	14. 症例報告書 (2) 6ヶ月後・1年後 ……	71
	15. 症例報告書 (3) 1年6ヶ月後・2年後 ……	80
	16. ProGEAR study 試料・情報の破棄・削除依頼および確認書 ……	89
	17. イベント質問表 (1ヶ月) ……	91
	18. イベント質問表 (6ヶ月以降) ……	93
	19. 薬剤リスト ……	95
	20. 各種記入用紙の取り扱い方 ……	96
	21. 検体準備マニュアル ……	100
	22. 血中サリチル酸濃度測定の注意点 ……	108
	23. 症例報告書記入マニュアル ……	110
	24. Q&A ……	127
	25. 「健常者における基準範囲設定」 説明文書 ……	137
	26. 「健常者における基準範囲設定」 アンケート ……	138
	27. 「健常者における基準範囲設定」 同意書 ……	139
	28. 「健常者における血小板凝集能測定結果」 記入表 ……	140
	29. 血小板凝集能検査の基準範囲精査のためのボランティア募集のポスター ……	141

分担研究報告書

1. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究 The Study on Profile and Genetic factors of Aspirin Resistance(ProGEAR study)	宮田 茂樹	142
2. 虚血性脳血管障害患者における ProGEAR 研究登録対象者に関する研究	峰松 一夫	151
3. 急性冠症候群患者における ProGEAR 研究登録対象者に関する研究	北風 政史	155
4. 急性冠症候群患者における ProGEAR 研究登録対象者に関する研究	鎌倉 史郎	158
5. Laboratory aspirin resistance の定義に関する研究	長束 一行	161
6. 急性心筋梗塞患者における ProGEAR 研究登録対象者に関する研究	大塚 頼隆	165
7. ProGEAR study 研究データマネージメントおよび解析に関する研	嘉田 晃子	168
8. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	内山 真一郎	171
9. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	長尾 毅彦	175
10. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	細見 直永	178
11. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	山脇 健盛	181
12. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	木村 和美	184
13. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	斎藤 こずえ	190
14. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	中根 博	193
15. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	中川原 譲二	196
16. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	一色 高明	200
17. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	北川 一夫	203
18. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	古井 英介	206
19. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	苅尾 七臣	209
20. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	和田 英夫	212
21. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	海北 幸一	215
22. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	田中 啓治	218
23. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	服部 晃	221
24. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	片山 泰朗	224
25. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	鑑谷 武雄	227
II. 研究成果の刊行に関する一覧表		230
III. 研究成果の刊行物・別刷り		233

厚生労働科学研究費補助金

I. 総合研究報告書

総合研究報告書

主任研究者	宮田 敏行	国立循環器病センター研究所	部長
分担研究者	宮田 茂樹	国立循環器病センター	医長
	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
	長束 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
	川村 淳	国立循環器病センター	医長
	大塚 頼隆	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	財団法人東京都保健医療公社荏原病院	医長
	細見 直永	香川大学医学部	助教
	山脇 健盛	名古屋市立大学大学院医学研究科	助教授
	木村 和美	川崎医科大学	教授
	斉藤 こずえ	奈良県立医科大学	助教
	中根 博	国立病院機構福岡東医療センター	センター長
	中川原 譲二	中村記念病院	部長
	後藤 信哉	東海大学医学部	教授
	一色 高明	帝京大学医学部	教授
	北川 一夫	大阪大学医学部附属病院	准教授
	入江 克実	国立病院機構嬉野医療センター	部長
	古井 英介	財団法人広南会広南病院	医長
	苅尾 七臣	自治医科大学COE	教授
	和田 英夫	三重大学大学院医学系研究科	准教授
	長田 乾	秋田県立脳血管研究センター	部長
	小川 久雄	熊本大学大学院	教授
	海北 幸一	熊本大学大学院	講師
	田中 啓治	日本医科大学附属病院	教授
	服部 晃	佐渡総合病院	病院長
	斎藤 能彦	奈良県立医科大学	教授
	片山 泰朗	日本医科大学附属病院	教授
	鏡谷 武雄	北海道脳神経外科記念病院	医長
	滝内 伸	東宝塚さとう病院	部長

研究協力者 大西 英之 大西脳神経外科病院
 埜本 勝司 大西脳神経外科病院

院長
副院長

研究要旨

アスピリンは心血管イベントの二次予防として広く用いられている抗血小板薬である。最近、アスピリンの効果には個人差があり、血小板機能抑制が十分でない患者をアスピリンレジスタンスと定義し、この患者群で血栓塞栓症の再発が高率に認められる、との報告が増加している。私達は、日本人におけるアスピリンレジスタンスの発症頻度、寄与因子を明らかにするとともに、臨床予後を予測する評価系の確立を目指し、多施設共同前向き観察研究「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、The **Study on Profile and Genetic factors of Aspirin Resistance (ProGEAR study)**」を行うこととした。参加施設は、日本全国の22施設である。対象患者は、心血管系疾患の二次予防としてアスピリンの投与を受けている患者である。登録後、追跡期間は2年間とした。サンプルサイズは、当初1,000例としたが、その後600例に変更した。主要評価項目は、脳梗塞、一過性脳虚血発作、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の複合エンドポイントとした。登録時にコラーゲンとアラキドン酸による血小板凝集能、血清トロンボキサンB₂量、尿11-デヒドロトロンボキサンB₂量を測定した。国立循環器病センターでは、ずり応力下血小板血栓形成能を評価項目に含めた。アスピリンの服用を客観的に評価するため、血中サリチル酸を測定することとした。患者登録のため、登録システムの構築を行い、情報保護に注意を払ったウェブで行うこととした。ProGEAR研究のプロトコールは、国立循環器病センターならびに本研究参加施設の倫理委員会で承認を受けた。米国clinicaltrials.govへ臨床試験事前登録を行った。日本循環器学会の学術委員会および理事会から、大規模臨床試験として承認された。平成20年2月現在で、541例の登録が完了した。496例の登録が終了した時点での中止例は43例であり、このうち28例に血栓性イベントが、2例に出血性イベントが見られた。患者266名の血小板凝集能が終わった時点では、患者の2-5%にアラキドン酸惹起血小板凝集能の残存が見られた。血清トロンボキサンB₂が高値の患者も確認した。コラーゲン惹起血小板凝集能および尿中11-デヒドロトロンボキサンB₂量は広い分布を示した。ずり応力下血小板血栓形成能の評価4以上（血小板血栓が抑制されていないと判断される）を示す患者は270例中30例であった。平成20年3月末の登録終了までに、目標の600例を登録し、ベースライン時の検査結果相互の関連を解析する。追跡2年後に、心血管イベント再発と検査結果の関連を解析する。これらの解析により、日本人を対象としたアスピリンレジスタンスの定義、信頼できる測定法の確立、心血管系イベントのリスクの確立を行う。

A. 研究目的

血栓性疾患患者に対して、抗血小板療法が広く行われている。抗血小板療法は、動脈内血栓の一次および二次予防として用いられ、比較的長期間にわたる場合が多い。これらの抗血小板薬は、いずれもその標的となる蛋白質の性質が明らかにされており、薬剤の作用メカニズムもよく研究されている。それにもかかわらず、血栓の再発を防ぐことができない場合が観察されており、テーラーメイド医療が待ち望まれている。

本研究の目的は、安価で臨床で広く使用される抗血小板薬・アスピリンを対象に、個々の患者に適した投与量を求めるための評価方法の標準化を目指し、有効性を担保しつつ副作用の軽減につながるテーラーメイド医療の実現化を追求するものである。

具体的には、アスピリンを服薬しているにもかかわらず血小板凝集能の抑制が不十分なため、心血管疾患のイベントの再発リスクが高いといわれるアスピリンレジスタンスの実態を解明し、いかなる検査法がアスピリンレジスタンスとして最適であるかを検討する。また、二次予防におけるアスピリンレジスタンスのリスクを評価する。

B. 研究方法

アスピリンレジスタンスの実態解明、検査法の確立、リスク評価を行うため、多施設共同前向きコホート研究「アスピリンレジスタンスの実態に関する研究、**The Study on Profile and Genetic**

factors of Aspirin Resistance (ProGEAR study)」を行う。研究遂行のため、多施設共通の研究プロトコールを作成し、各施設の倫理委員会で計画の承認を得た後、患者の登録を進めた。研究の進捗管理やデータ管理に関しては、分担研究報告書「ProGEAR study 研究データマネジメントおよび解析に関する研究（嘉田晃子）」の項に述べた。

（倫理面への配慮）全対象者より書面にてインフォームドコンセントを取得し症例登録を行う。本研究のプロトコールは、参加施設の倫理委員会にて承認をいただく。

C. 研究結果

日本人におけるアスピリンレジスタンスの実態を解明し、有効な検査法の確立とリスク評価を目指して、22施設からなる多施設共同前向きコホート研究を進めた。

1. 各施設の倫理委員会による研究計画の承認

本ProGEAR研究は21施設で行う多施設共同観察研究として開始した。本研究の共通プロトコールは、2回の班会議で議論し、14回の改訂を経て完成した。共通研究プロトコールを添付した。倫理的観点および科学的観点の妥当性の評価のため、各施設の倫理委員会に本研究計画を提出し審議いただき、承認を得た。倫理委員会の承認書を添付した。

21施設で行う多施設共同観察研究として進めていたが、更に患者登録を進めるため、新たに幾つかの施設の参加をい

ただいた。また、研究途中での人事異動などにより、参加できなくなった施設もあり、平成20年3月の登録終了時では、全国22施設の共同研究として進めた。下記にProGEAR研究に参加した23の施設名を記す。

23施設

東京女子医科大学、東京都保健医療公社荏原病院、香川大学医学部、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、東海大学医学部、帝京大学医学部、大阪大学医学部、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、三重大学医学部、秋田県立脳血管研究センター、熊本大学大学院、日本医科大学、佐渡総合病院、北海道脳外科記念病院、東宝塚さとう病院、大西脳神経外科病院、国立循環器病センター

運営委員会のメンバーが、秋田県立脳血管研究センター、中村記念病院、熊本大学、大阪大学、福岡東医療センター、三重大学で、研究の説明会を開催し、症例登録の進め方を説明した。日本医科大学では、血小板凝集能の標準化の打ち合わせを行った。

2. 登録対象患者と予定登録数

本研究の対象患者は、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患者で、服用開始後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年以内の患者で、他の

抗血小板薬やワルファリンは服用していない登録時年齢20歳以上の患者である。また、患者自身により文書により同意を得られた患者を対象とした。1年間の登録期間、登録後2年間の観察期間とした。主要評価項目は、脳梗塞、TIA、心筋梗塞、不安定狭心症、血行再建術、その他血栓栓塞症の発症、心血管疾患による死亡の複合エンドポイントとした。

サンプルサイズは、文献等の調査をもとに統計的に1,000例と設定した。しかし、平成18年度のイベント追跡で、心血管系イベントの再発率（15%）は、症例設定根拠とした率（10%）より高いことが判明した。また、平成18年度と19年度に発表された2つのメタアナリシスの結果では、アスピリンレジスタンスの頻度と再発のハザード比はそれぞれ24%、3.8倍であり、症例設定根拠に使用した頻度とハザード比（それぞれ20%、2.0倍）より高かった。そこで、登録予定症例数を見直すことし、目標数を600に変更し、平成19年度の班会議にて承認を得た。600例の症例数でも、アスピリンレジスタンスの頻度やハザード比をそれぞれ20%、3倍というように低めに見積もっても、95%の検出力を持つ。

平成20年2月現在で、541例の登録が完了した。496例の登録が終了した時点での中止例は43例であり、このうち28例に血栓性イベントが、2例に出血性イベントが見られた。

3. 患者の登録システムの開発と構築、運用

ProGEAR研究は多施設共同前向き研究である。全国23施設からの患者の登録は、セキュリティーに配慮したWebを介して行った。

4. 患者の血小板凝集能などの検査

登録時と登録6ヶ月後にコラーゲン（2濃度）とアラキドン酸（2濃度）による血小板凝集能を各施設にて測定した。国立循環器病センター近郊の施設に関しては、血小板凝集測定用血液を国立循環器病センターに搬送して、血小板凝集能を測定した。これにより、自施設にて血小板凝集を測定できない施設も、患者の登録施設として協力をいただけるようになった。登録時に血清トロンボキサンB2量と尿中11-デヒドロトロンボキサンB2量を検査会社にて測定した。

患者266名の血小板凝集能が終わった時点では、患者の2-5%にアラキドン酸惹起血小板凝集能の残存が見られた。また、血清トロンボキサンB2が高値の患者も確認した。一方、コラーゲン惹起血小板凝集能および尿中11-デヒドロトロンボキサンB2量は広い分布を示した。これらの測定結果に関しては、分担研究報告書「Laboratory aspirin resistance の定義に関する研究（長束一行）」の項で述べた。

国立循環器病センターでは、ずり応力下血小板血栓形成能を評価項目に含めた。本法は、アゴニストに依存しない生理的条件に近い系として、流動状況下を模倣する *ex vivo* ずり応力下で血小板機能を評価する系であり、アスピリンの血小板

血栓形成抑制効果を観察できる。その結果、患者によってアスピリン抑制効果に相当なばらつきが認められ、アスピリンレジスタンスと判定された症例は、270症例中30症例（11%）であった。この結果に関しては、分担研究報告書「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（宮田茂樹）」の項で述べた。

D. 考察

心血管疾患の二次予防としてアスピリンを服薬している患者を対象に、アスピリンレジスタンスの発症頻度や寄与因子、遺伝子背景を明らかにするため、日本全国の23施設から構成される多施設共同前向き観察研究、「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、ProGEAR研究」を立ち上げ、患者の登録を進め、541例を登録した。平成20年3月末の登録終了までに、目標の600例を登録し、その後ベースライン時の検査結果相互の関連を解析する。また、追跡2年後に、心血管イベント再発と検査結果の関連を解析する。これらの解析により、日本人を対象としたアスピリンレジスタンスの定義、信頼できる測定法の確立、心血管系イベントのリスクの確立を行う。

ProGEARの研究プロトコールでは、アスピリン以外の抗血小板薬の併用者は除外した。また、イベント発症から2年以内の患者を対象に登録を進めるプロトコールとした。これは、真のアスピリンレジスタンスの実態を把握し、アスピリンの

抗血小板薬としての効果を調べるには最適の研究計画である。アスピリンレジスタンスに関する他の研究の多くは、他の抗血小板薬の併用者も登録対象にしている。アスピリン服薬者に限った点は、ProGEAR研究の独自性を示している。しかし、この厳密な患者登録基準のため、多施設で進めても患者の登録に難渋した。ProGEAR研究は、600例の登録を行うものであり、この登録者数は世界でこれまで行われたアスピリンレジスタンスに関する研究のなかでも、最大の規模である。

アスピリンレジスタンスの一因として、アスピリンを正しく服薬していないことが挙げられている。ProGEAR研究では、アスピリンの服用を客観的に評価するため、血中サリチル酸量を測定した。血中サリチル酸量を服薬遵守のモニターとして使用することにより、アスピリンを服薬していない患者を明確化できると考えた。アスピリンレジスタンスの実態を解明する臨床研究は世界中で行われているが、アスピリン服薬を客観的に評価できる血中サリチル酸の測定を行っている研究はない。私達のProGEAR研究は、アスピリン単独の抗血小板薬服用患者を対象とし、その服薬を客観的に判定できるサリチル酸を測定している点で、優れていると考える。

アスピリンは、アラキドン酸をトロンボキサンに変換する過程に位置するシクロオキシゲナーゼを阻害する。したがって、アラキドン酸惹起血小板凝集能が残存する患者や血清トロンボキサンが高値を示す患者は、アスピリンにより血小板

シクロオキシゲナーゼ1活性が十分に不活化されていないことが考えられ、その理由としてアスピリンを正しく服薬していないことが考えられた。本研究では、アスピリンの服薬状況は問診での確認に加え、より客観的な評価法として血中サリチル酸の測定を取り入れている。今後、血中サリチル酸量との関連を調べることにより、服薬状況が明らかになると考える。

血小板は多くの刺激物質により凝集反応が起こるが、アスピリンはその経路の一つであるトロンボキサン産生を抑制するだけである。したがって、アスピリン服薬にもかかわらずコラーゲン凝集能が十分に抑制されないという今回の結果は、理にかなっていると考えられる。尿中11-デヒドロトロンボキサンB2は、シクロオキシゲナーゼ1および2の両活性の残存を反映するといわれる。低用量アスピリンはシクロオキシゲナーゼ1活性を阻害するが、シクロオキシゲナーゼ2の活性は阻害できないといわれているので、尿中11-デヒドロトロンボキサンB2量が高値を示す患者は、シクロオキシゲナーゼ2が誘導されているかも知れない。

ProGEAR研究では、ざり応力下血小板機能評価系を用いてアスピリンの血小板血栓形成抑制効果を観察した。この評価系は、アゴニストに依存しない生理的条件に近い系として、流動状況下を模倣する *ex vivo*での評価系である。測定の結果、患者によってアスピリン抑制効果に相当なばらつきが認められた。また、アスピリンレジスタンスと判定された症例は、

270症例中30症例であり、アスピリン服薬患者の約11%であった。本法を用いて評価した場合、約1割の患者でアスピリンの血栓形成抑制効果が減弱していると思われる結果となった。

臨床研究では、患者の登録が最も重要な位置を占めるが、登録を行うには極めて多くの業務が必要となり、これらの業務が正しく行われて初めて被験者からインフォームドコンセントを得ることができる。患者の登録を進めるにあたって、患者のスクリーニングや被験者への研究の説明などの補助者の役割が重要である。臨床研究を進めるに当たり、研究に向けた環境の整備が重要であると思われた。

アスピリンレジスタンスを示す患者群で血栓塞栓症の再発が高率に認められるとの報告がなされた後、2004年には、New York Times 誌に、「アスピリンを服用していても、心血管系疾患を予防できないのか？」との記事が掲載された。また、2006年には、Wall Street Journal 誌に、2002年のCirculation 誌の著者自身が、論文の結論を否定するようなコメントを発表し、2003年の J. Am. Coll. Cardiol. 誌の著者は、発表したデータは別の統計手法を用いると有意差を示さないことを明らかにした。このように、幾つかのアスピリンレジスタンス研究の科学的データの信憑性に疑惑が生じたが、2007年及び2008年に発表されたメタアナリシスでは、アスピリンレジスタンスの頻度と再発のハザード比はそれぞれ24%、3.8倍と報告された。アスピリンレジスタンスの大規模前向き臨床研究は世界的に待たれ

ており、ProGEAR研究は、1) 大規模で行い、2) 公的な資金で進め、3) 複数の評価系を用いるという点で、際だった特徴を持っている。私達のProGEAR研究は、これらの観点から、その成果の社会的波及効果は大きいと考える。

E. 結論

心血管疾患の二次予防としてのアスピリン服薬における「アスピリンレジスタンス」の実態解明、検査法の確立、リスク評価を目的に、多施設共同前向きコホート研究を進め、541例の登録を終了し、登録患者の血小板凝集能などを測定し情報を収集した。平成20年3月末の登録終了後、ベースライン時の検査結果相互の関連を解析する。また、追跡2年後に、心血管イベント再発と検査結果の関連を解析する。これらの解析により、日本人を対象としたアスピリンレジスタンスの定義、信頼できる測定法の確立、心血管系イベントのリスクの確立を行う。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 宮田茂樹、長束一行、嘉田晃子、宮田敏行. アスピリン抵抗性とそのメカニズム. 治療学. 2006; 40: 294-298.
2. 宮田敏行、宮下光太郎、宮田茂樹、嘉田晃子、長束一行. 抗血小板並びに抗凝固薬の標準化に関する遺伝子解析研究. 脳卒中. 2007; 29(6): 721-725.

3. 宮田敏行、宮田茂樹、嘉田晃子、長束一行：わが国におけるアテローム血栓症の登録研究と介入試験からリスク評価と対策を探る：ProGEAR. Vascular Medicine. 2008、印刷中

2. 学会発表

1. 宮田茂樹：循環器疾患に対する抗凝固療法、抗血小板療法に関するトピックス、第101回日本循環器学会近畿地方会、神戸市、2006
2. 宮田茂樹：日本血栓止血学会学術標準化委員会2007シンポジウム、抗血小板療法部会シンポジウム、「循環器疾患における抗血小板療法のエビデンスとコンセンサスガイドライン改定に向けて」、7. アスピリンレジスタンス、東京都、2007年2月17日
3. 宮田茂樹、宮田敏行（ProGEAR研究班）：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：多施設共同前向き観察研究. 第30回日本血栓止血学会学術集会、三重、2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

(様式2)

国立循環器病センター倫理委員会審査判定通知書

平成17年10月27日

(申請者)

病因部長 宮田 敏行 殿

国立循環器病センター

倫理委員会委員長 武 部 啓



受付番号 M17-33

課題名 The Study On Profile And Genetic Factors Of Aspirin Resistance (Pro GEAR 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

代表者名 病因部長 宮田 敏行

上記課題を、平成17年10月27日の委員会で審議し、下記のとおり判定したので通知する。

記

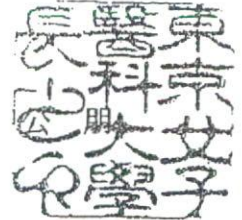
判定	<input checked="" type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 条件付承認 <input type="checkbox"/> 不承認 <input type="checkbox"/> 非該当 <input type="checkbox"/> 継続審議
理由	・本研究で使用するボランティア参加用の説明文書の中において、予測される危険性及びその対応といった項目が無いことから追記すること。



平成18年6月26日

神経内科学
岩田 誠 教授 殿

学 長
高 倉



遺伝子解析研究に関する倫理委員会審査結果通知書

貴職から平成18年1月10日付（受領日1月10日）申請のあった研究計画について、下記のとおり決定とする。

- 1) 申請課題名
「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」
- 2) 研究責任者名 岩 田 誠

部 署 名 神経内科学

役 職 名 教授
- 3) 審査結果 「承 認」
- 4) 受付番号 「96」

様式2

倫理問題審議結果通知書

平成 17年 10 月 28 日

長尾毅彦 様

荏原病院倫理委員会
委員長

吉川 達也



受付番号

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的背景に関する研究
実施責任者	神経内科医員 長尾 毅彦

さきに申請のあった上記課題に関する審議結果を、下記のとおり通知します。

審 議 結 果
本研究への参加を承認する。

ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査結果通知書

平成18年6月26日

研究責任者

細見直永 殿

香川大学医学部長

田港朝彦



受付番号 平成17-2
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
研究期間 新規 継続(いずれかにレを付けること。)
承認日から2009年9月30日まで
研究責任者名 医学部附属病院循環器・腎臓・脳卒中内科
細見直永

先に申請のあった上記課題に係る 実施計画 ~~出版公表原稿~~ のプロトコール一部改訂及び試料等提供に関する合意文書の修正を平成18年6月26日決裁を経て、下記のとおり決定したので通知します。

記

遺伝子解析研究についての意見	<input type="checkbox"/> 非該当 <input checked="" type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 条件付承認 <input type="checkbox"/> 変更の勧告 <input type="checkbox"/> 不承認 (いずれかにレを付けること。)
	条件、勧告又は理由
	少数意見

「ヒト遺伝子解析研究」倫理審査結果報告書

(講座名等) 生物機能制御医学講座 神経病態学分野
(氏名) 助教授 山脇 健盛 様

先般、名古屋市立大学大学院医学研究科ヒト遺伝子解析研究計画書とインフォームドコンセント用説明書類と共にヒト遺伝子解析研究の申請がありました、
当方受付番号第 55 号

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性状ならびにその遺伝子背景に関する研究

に関し、倫理審査委員会に研究の妥当性について諮問したところ、以下の答申を受けました。

- 1. 承認；本研究計画は倫理面での配慮も十分である。
- 2. 不承認；本研究計画は倫理的に認めることができない研究である。
理由：
- 3. 非該当；本研究計画は本倫理審査会で審議する研究ではない。
理由：
- 4. 変更後承認；本研究計画は倫理面で不備な点があり、改善の必要がある。
具体的に：

以上の結果を尊重し：

- 1. 本ヒト遺伝子解析研究計画を許可する。
- 2. 本ヒト遺伝子解析研究計画を不許可とする。
- 3. 本ヒト遺伝子解析研究計画は本審査に該当せず。
- 4. 現時点では本ヒト遺伝子解析研究計画を許可できないが、指摘された不備な点を改められた後に研究計画を許可する。

平成19年 3月16日

名古屋市立大学大学院医学研究科長
氏名： 郡 健 二 郎



審査結果通知書

平成 18 年 1 月 11 日

申請者

木村和美殿

川崎医科大学・同附属病院倫理委員会

委員長 植木宏明

受付番号 141

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

研究者名: 本学 内科学(神経)副部門(脳卒中)助教授 木村和美、
国立循環器病センター研究所 富田敏之、他 21施設 35名

さきに申請のあった上記課題に係る実施計画・出版公表原稿を、平成 17 年 12 月 12 日の委員会で審査し、下記のとおり判定した。

記

判定	非該当	○承認	条件付承認	変更の勧告	不承認
理由又は勧告	(特記事項なし)				

ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査結果通知書

平成17年12月9日

申請者 所属 神経内科学講座
職氏名 助手 斎藤 こずえ 殿
所属長 職氏名 教授 上野 聡 殿

奈良県立医科大学長 吉田 修 印



受付番号 31

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①

平成17年11月18日付けで申請のあつた上記課題について、平成17年12月 1日の奈良県立医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会での調査及び審査した結果をうけて、下記のとおり判定しましたので通知いたします。

記

1 判定

- (1) 非 該 当
- (2) 承 認
- (3) 条件付承認
- (4) 変更の勧告
- (5) 不 承 認

2 条件・勧告又は理由

国立循環器病センターの申請書を添付すること

承認番号 14
平成17年 9月30日

倫理委員会審査結果通知書

申請者
内科医長 中根 博 殿

福岡東医療センター
倫理委員会委員長
(福岡東医療センター院長)



受付番号	15
課題名	アスピリンレジスタンスの実態並びにその遺伝子背景に関する研究
代表者名	国立循環器病センター研究所 病因部部長 宮田 敏行

上記の課題を平成17年9月26日の委員会で審議し、下記のとおり判定したので通知します。

記

(判定)
<input checked="" type="radio"/> 承認 <input type="radio"/> 条件付承認 <input type="radio"/> 不承認 <input type="radio"/> 非該当 <input type="radio"/> 継続審議 <input type="radio"/> 中止
(理由)