

201307037A

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業

医薬品開発時の有効性評価に有用なサロゲート
バイオマーカーの開発
ー虚血性心疾患イベントのサロゲートマーカーの実現ー

平成25年度 総括研究報告書

研究代表者 鈴木 亨

平成26（2014）年 5月

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業

医薬品開発時の有効性評価に有用なサロゲート
バイオマーカーの開発
ー虚血性心疾患イベントのサロゲートマーカーの実現ー

平成 2 5 年度 総括研究報告書

研究代表者 鈴木 亨

平成 2 6 (2 0 1 4) 年 5 月

目 次

I. 総括研究終了報告

医薬品開発時の有効性評価に有用なサロゲートバイオマーカーの開発
ー虚血性心疾患イベントのサロゲートマーカーの実現ー

鈴木 亨 ----- 1

資料

自主臨床試験：「冠動脈カテーテル治療後再狭窄の新規バイオマーカー
(BNP断片比) の探索的臨床試験」
試験実施計画書
説明文書・同意文書
試験審査結果通知書
臨床試験審査委員会への指示事項への回答書 (承認通知書)

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 41

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 43

I. 総括研究終了報告

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）

総括研究年度終了報告書

医薬品開発時の有効性評価に有用なサロゲートバイオマーカーの開発
ー虚血性心疾患イベントのサロゲートマーカーの実現ー

研究代表者 鈴木 亨

東京大学大学院医学系研究科ユビキタス予防医学講座 特任准教授

研究要旨

本研究では虚血性心疾患イベントのサロゲートマーカーの開発を目指す。循環器疾患の臨床試験は近年の大規模臨床試験の時代を先導してきたが、代表的なイベントである虚血性心疾患は発症率が低いため、有意な結果を得るために必要な症例数並びに追跡期間が大規模化していることが問題となっている。このため、長期間に及ぶイベント発症の追跡調査に代わり短期間に容易に病態変化を反映するバイオマーカー、すなわちサロゲートマーカーの開発が喫緊の課題である。

我々は、虚血性心疾患の発症および悪化を反映する世界で初めてとなるバイオマーカーを最近開発し、特許も出願済である。血液試料から虚血性心疾患患者に特異的な心血管系特異的ペプチドの変化を質量分析計で分析する革新的なものである。既に初期検討にて、心臓カテーテル治療後に生じる再狭窄を感度100%で除外診断可能な性能を有することを検証済みであり、心臓カテーテル検査に代替する検査法として期待されている。重要なことは、現在の狭窄のみならず将来の狭窄を生じる可能性（予測）についても感度100%で除外診断可能な点である。現在、先進医療申請に向けて測定法の最適化（前処理、検出法等）を実施中である。

本研究では、本バイオマーカーを虚血性心疾患イベントのサロゲートマーカーとして応用すべく、その実現可能性を検討する。そのために、研究期間中に冠動脈疾患に対する3つの大規模臨床試験（[1]動脈硬化生理検査としての血流依存性血管拡張反応検査（FMD法）の有用性検討、[2]薬物介入としての脂質異常治療薬の有効性検討、[3]糖尿病治療薬の有効性検討）を利用する。研究2年目（平成25年度）は動脈硬化生理検査の有用性検討のための臨床試験に加えて、脂質異常治療薬の有効性検討のための臨床試験、糖尿病治療薬の有効性検討のための臨床試験の検体の全国各施設からの収集と分析を進めた。全体として、当初計画分析数(620例)を上回る数の分析を終えた(1483例)。一方、本バイオマーカー検出の感度向上のための条件検討を行った。本研究により得られた成果は医薬品開発時の治験、臨床研究における有効性評価のためのサロゲートマーカー、薬剤内服時の効果判定として活用可能なコンパニオンバイオマーカー開発につながるものと考えられる

研究分担者

相澤 健一 東京大学大学院医学系研究科循環器内科 特任助教

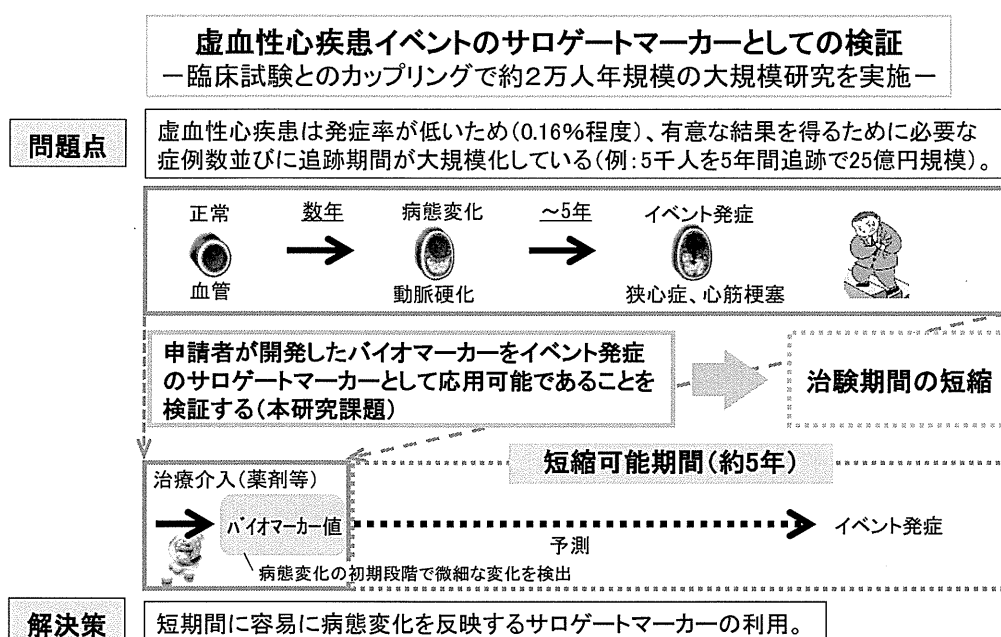
A. 研究目的

循環器疾患の臨床試験は近年の大規模臨床試験の時代を先導してきたが、その代表的なイベントである虚血性心疾患は発症率が低いため（0.16%程度）、有意な結果を得るために必要な症例数並びに追跡期間が大規模化している（例：5千人を5年間追跡で25億円規模）。長期間に及ぶイベント発症の追跡に代わり、短期間に容易に病態変化を反映するバイオマーカー、すなわちサロゲートマーカーの開発が喫緊の課題である。

我々は、虚血性心疾患の発症および悪化を反映する世界で初めてのバイオマーカーを最近開発し、特許も出願済である。心臓の慢性虚血時にみられる心血管系特異的ペプチドに着目し、心臓カテーテル治療後の再狭窄（約半年後に病変が再度進行ないし治療に対する反応として狭窄する現

象）を示した、あるいは将来的に示す症例では、このペプチドが減少することを見いだした。本バイオマーカーの開発自体は別途、平成23-25年度厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）にて実施中であるが、これまでに、心臓カテーテル治療後に生じる再狭窄を感度100%により除外診断可能な性能（検出能ならびに予測能）を有すことを検証した。心臓カテーテルに代替する血液検査として高い診断性能を有すのみならず、低侵襲・低コストの点でも優れていることを確認済みである。本研究に関連した重要なことは、現在の狭窄のみならず将来の狭窄を生じる可能性（予測）についても感度100%で除外診断可能な点である。

本研究では、我々が開発したバイオマーカーを応用し、虚血性心疾患イベントの発症を予測するサロゲートマーカーとしての臨床的有用性を確立するため、大規模臨床試験に乗せてその検証を行う。具体的には、研究期間中に冠動脈疾患に対する3つの大規模臨床試験（[1]動脈硬化生理検査としての血流依存性血管拡張反応検査（FMD法）



の有用性検討、[2]薬物介入としての脂質異常治療薬の有効性検討、[3]糖尿病治療薬の有効性検討)を利用することにより、冠動脈疾患ハイリスク患者の前向き研究とのカップリングで約2万人年規模の大規模研究を実施する計画である。

本研究により得られた成果は医薬品開発時の治験、臨床研究における有効性評価のためのサロゲートマーカー、薬剤内服時の効果判定として活用可能なコンパニオンバイオマーカー開発につながるものと考えられる。

B. 研究方法

本研究では我々が開発した新しいバイオマーカーの虚血性心疾患イベントのサロゲートマーカーとしての診断的意義また臨床的有用性を確立する。その新しいバイオマーカーとは、心血管病態時に特異的に発現する蛋白質であるナトリウム利尿ペプチド(BNP)から、慢性虚血時に生じる特異なプロセシング産物を質量分析計で測定することを測定原理とするものである。このバイ

オマーカーを研究期間3年間に前向きコホートにおいて経時的な解析を行い、病態変遷との関係を検討する。具体的な計画として、東京大学医学部附属病院で実施中の下記3つの冠動脈疾患に対する大規模臨床試験で解析予定である(図1)。いずれも前向きコホート研究に計画段階から参加することにより、サロゲートマーカーの検証に最適な大規模臨床試験とのカップリングを行うことが可能となっている。虚血性心疾患イベント等の病態との相関だけではなく、当該患者のさまざまな内服薬の処方履歴との相関も詳細に検討する。このことにより、サロゲートマーカーとしてのみならず、治療効果や創薬に役立つやコンパニオン診断薬への活用可能性も検討する。今回実施する臨床試験とのカップリング研究について、臨床試験自体の経費は各臨床試験の主催者の負担で行われるものである。先述したように、通常、イベント追跡のための臨床試験には膨大なコスト(数十億円程度)と長期間(3~5年程度)の観察が必要であり、研究経費と研究期間の限られた

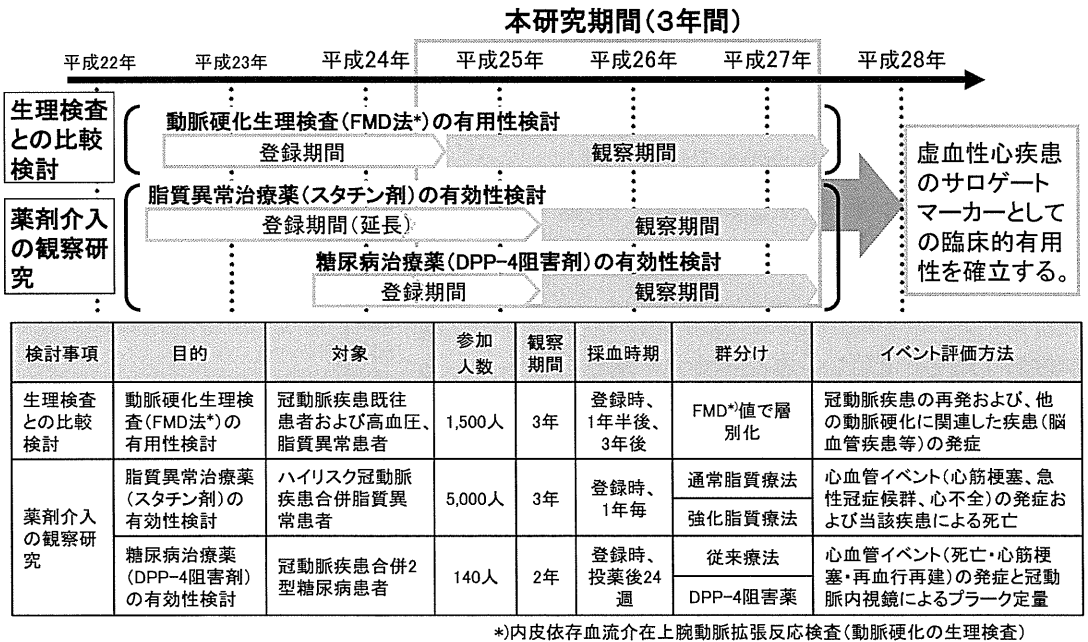


図1 3つの大規模臨床試験

通常の学術研究単独では実施困難である。したがって、今研究のような、先行する臨床試験にカップリングすることが可能なタイミングと施設が整った研究環境は時宜を得ている。具体的な計画は下記の通りである（図1）。

(1)動脈硬化生理検査（FMD法）の有用性検討
多施設共同研究「FMD 共同研究グループ」により、新たな動脈硬化の生理検査法である血流依存性血管拡張反応検査（FMD）の動脈硬化性心血管疾患診療指標としての有用性が検討されている。我々も同グループの運営委員を務めており、その共同研究施設として計画段階より研究参加している。全国約12施設にて登録期間2年に合計1,500例で3年間、すなわち4千5百人年規模で試験前と経時的な追跡（1年ごと）を実施する。イベント（外来通院中に冠動脈疾患の再発および、脳血管疾患等、他の動脈硬化に関連した疾患）発症の有無を追跡し、本バイオマーカーと虚血性心疾患イベント発症との関連性を検討する。

(2)脂質異常治療薬（スタチン剤）の有効性検討
国内製薬会社による大規模臨床試験であり、糖尿病性網膜症合併高コレステロール血症患者を対象としたスタチンによる通常療法対強化療法の前向き比較研究である。約5,000人で約3年間、すなわち1.5万人年規模で心血管病の発症（冠動脈疾患、心血管疾患による死亡、入院など）を追跡する研究である。試験前と経時的な追跡（1年目、試験終了時等）を行い、本バイオマーカーと虚血性心疾患イベント発症との関連性を検討する。

(3)糖尿病治療薬（DPP-4阻害剤）の有効性検討
医師主導の自主臨床試験であり、冠動脈疾患を発症した2型糖尿病患者における新規糖尿病治療薬ジペプチジルペプチダーゼ4（DPP-4）阻害薬投

与群および従来糖尿病療法群の冠動脈プラーク・血流への影響に関する前向き無作為比較試験である。約140例で約2年間、すなわち280人年規模で冠動脈超音波により冠動脈プラークの容積測定に加え、心血管イベント（死亡・心筋梗塞・再血行再建）の発症率を追跡する。試験前と試験終了時に追跡し、本バイオマーカーと虚血性心疾患イベント発症と関連性を検討する。

（倫理面への配慮）

本研究（東京大学医学部附属病院循環器内科に循環器疾患で入院した症例および同院検診部を受検した健常例に対するプロテオーム解析による新規診断法の開発）はすでに当施設の倫理委員会の承認（平成21年6月19日承認、承認番号448(2)）を得ており、当院の倫理規定に従って遂行した。

C. 研究結果

研究初年度（平成24年度）は検体収集の先行している[1]動脈硬化生理検査の有用性検討の臨床試験における検体の分析を行った（644例/目標6

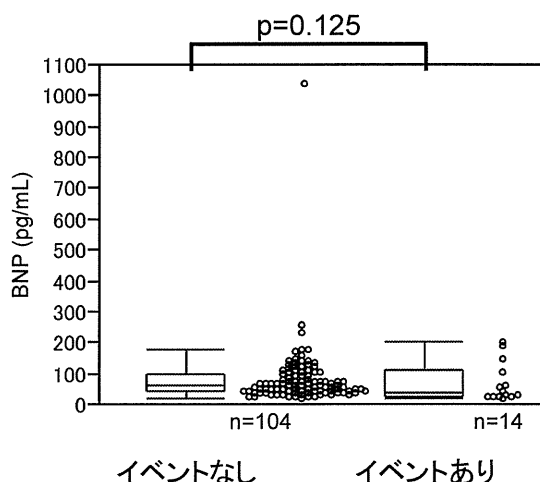


図2 BNP値とイベントとの相関

00例)。分析を行った検体の臨床情報と質量分析計による検体の測定結果との相関を調べた。すなわちイベント有りの群とイベント無しの群の2群において本バイオマーカーの値とがどのように相関しているかを検討した。従来の測定手法による血液中のBNP量（BNP値）との相関をまず検討したところ、イベントの有無との相関は認められなかった（図2）。次に、本バイオマーカーとイベントの有無との相関を検討した。その結果、統計的に有意ではないが、カットオフ値を決めることにより、このマーカーが「除外診断マーカー」として有用である可能性を示唆するデータを得た

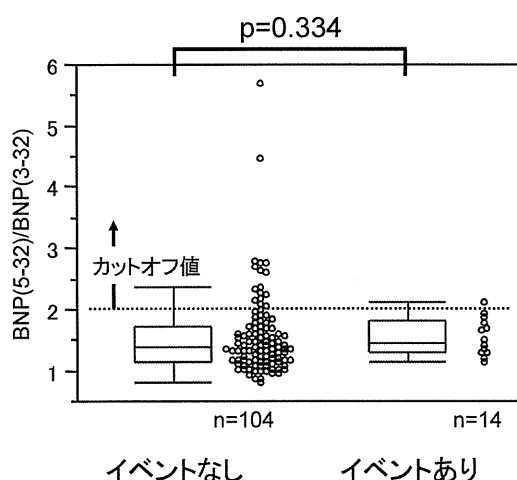


図3 本バイオマーカーとイベントとの相関

（図3）。

今後、さらに検体分析を行い、分析数を増やすことで有用性の確立を目指す計画である。

[2]脂質異常治療薬の有効性検討、[3]糖尿病治療薬の有効性検討に関しても、今後計画にしたがい分析例数を増やし、臨床情報との相関について検討していく計画である。研究初年度は[2]脂質異常治療薬の有効性検討においては100例（目標100例）、[3]糖尿病治療薬の有効性検討においては9例（目標9例）、それぞれ計画通りの分析を行

った。

研究2年目（平成25年度）は動脈硬化生理検査の有効性検討のための臨床試験に加えて、脂質異常治療薬の有効性検討のための臨床試験、糖尿病治療薬の有効性検討のための臨床試験の検体の全国各施設からの収集と分析を進めた。全体として、当初計画分析数(620例)を上回る数の分析を終えた(1483例)。

現在、本バイオマーカーはBNP値で約30 pg/mL以上の検体において検出が可能となっている。临床上、18.3 pg/mLが正常値の上限となっており、この値以上は、何らかの心疾患疑いとなっている。この検出感度をさらに向上させることは、具体的な症状を呈していないものの動脈硬化の進展を検出する可能性があり、本研究にとって有意義である。そのため、最近、検出感度の向上化が進み、さらに今後、測定の自動化が可能となる期待のある液体クロマトグラフ質量分析計を用いて、

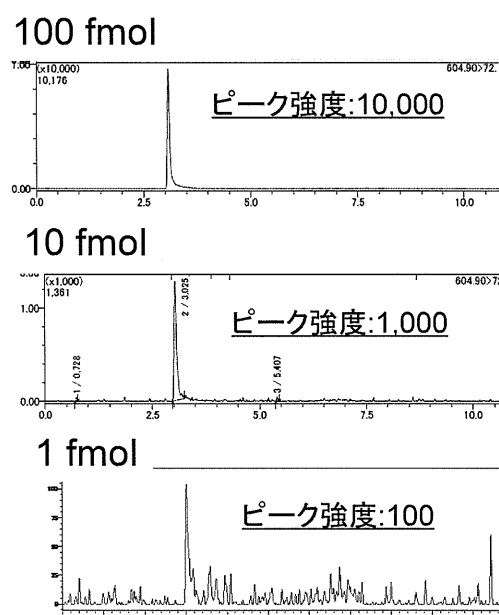


図4 検出感度の検討

分析条件の検討を行い、検出感度の向上をめざした。

この質量分析計は質量分析部が3つ直列につながった三連四重極型となっているものであり、測定する因子をアルゴンガスなどと衝突させ、その結果生じた断片を検出するというマルチプルリアクションモニタリング(MRM)法という高感度な検出法が可能となっている。

条件検討の結果、標品を用いた分析においては1 fmolという微量を検出することが可能となった。これ検体においては約15 pg/mLが検出しうる感度に相当し、検出感度の向上をはかることができた(図4)。

症状を呈していない検体においては、15 pg/mL以下であることが多いため、今後、さらに検出感度の向上をめざす。

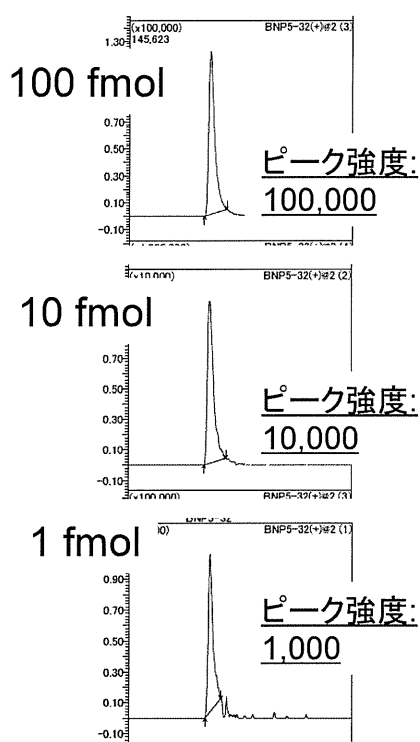


図5 検出感度の検討

研究2年目に改良型機種(LCMS-8050)を用いて、標品をサンプルとして感度測定を行った。

その結果、目標とする感度(20pg/mL程度を検出)を得ることができた(図5)。研究3年目(本年度)は、更に条件を改良して、健常者の感度(5 pg/mL程度を検出)まで達成することをめざす。

本研究により得られた成果は医薬品開発時の治験、臨床研究における有効性評価のためのサロゲートマーカー、薬剤内服時の効果判定として活用可能なコンパニオンバイオマーカー開発につながるものと考えられる。

医薬品の開発・製品化においては、製品化から市販に至るまでには数百億円以上のコストが必要とされており、第1~3各相の治験も含まれる。今回開発するサロゲートマーカーによりイベント予知が可能となれば試験期間の短縮により実施費用の削減が可能となる。本検査の費用を仮に1件5,000円と試算しても99%減となり、2万人年規模の検査費用は3,300万円に抑えられ、その差は実に19.6億円超となる。

昨今の新成長戦略や医療イノベーション会議等において、日本発の革新的医薬品の創出が求められている中、本研究はそれらの施策に資するものである。

本サロゲートマーカーはイベント予知のみならず、医薬品開発時の候補物質のスクリーニングや薬剤によるヒトにおける副作用発現予測などに活用可能と考えられる。分子標的薬のより効果的な使用を目的とした、その標的分子の発現等を診断するためのコンパニオン診断薬の創出に資する新規バイオマーカーの開発に関する研究であり、新薬開発も促進すると考えられる。

D. 健康危険情報

該当無し。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Hoff E, Eagle T, Pyeritz RE, Ehrlich M, Voehringer M, Bossone E, Hutchison S, Peterson MD, Suzuki T, Greason K, Forteza A, Montgomery DG, Isselbacher EM, Nienaber CA, Eagle KA. Pulse pressure and type A acute aortic dissection in-hospital outcomes (from the International Registry of Acute Aortic Dissection). *Am J Cardiol.* 2014; 113: 1255-9.
2. Bossone E, Corteville DC, Harris KM, Suzuki T, Fattori R, Hutchison S, Ehrlich MP, Pyeritz RE, Steg PG, Greason K, Evangelista A, Kline-Rogers E, Montgomery DG, Isselbacher EM, Nienaber CA, Eagle KA. Stroke and outcomes in patients with acute type A aortic dissection. *Circulation.* 2013; 128: S175-9.
3. Larsen M, Bartnes K, Tsai TT, Eagle KA, Evangelista A, Nienaber CA, Suzuki T, Fattori R, Froehlich JB, Hutchison S, Sundt TM, Januzzi JL, Isselbacher EM, Montgomery DG, Myrmel T. Extent of preoperative false lumen thrombosis does not influence long-term survival in patients with acute type a aortic dissection. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2: e000112.
4. Miyairi T, Miyata H, Taketani T, Sawaki D, Suzuki T, Hirata Y, Shimizu H, Motomura N,

Takamoto S. Risk model of cardiovascular surgery in 845 marfan patients using the Japan adult cardiovascular surgery database. *Int Heart J.* 2013; 54: 401-4.

5. Fujimoto H, Suzuki T, Aizawa K, Sawaki D, Ishida J, Ando J, Fujita H, Komuro I, Nagai R. Processed B-Type Natriuretic Peptide Is a Biomarker of Postinterventional Restenosis in Ischemic Heart Disease. *Clin Chem.* 2013; 59: 1330-1337.

2. 学会発表

1. 鈴木亨. 質量分析技術の臨床応用ー冠動脈疾患のバイオマーカーの開発ー. 最先端研究開発支援プログラム (FIRST) 永井プロジェクト 第 3 回公開シンポジウム (東京) 2014. 3. 12.
2. 鈴木亨. 質量分析技術を用いた診断法の開発: 循環器疾患における挑戦. 最先端研究開発支援プログラム (FIRST) 田中 ms3d プロジェクト (東京) 2014. 1. 26.
3. 鈴木亨. 「BNP の臨床応用の現状と最新知見」 (4) BNP の血中の分子型について. 第 17 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会 (大阪) 2013. 11. 22.
4. 鈴木亨. FMDJ 研究から見てきたこと 1 (血液バイオマーカー). 第 36 回日本高血圧学会総会 フォーカスセッション (大阪) 2013. 10. 24.

5. 鈴木亨. 質量分析器具を用いたプロテオーム診断の臨床応用 - 循環器疾患を中心に. 第 38 回日本医用マススペクトル学会年会 (名古屋) 2013. 9. 26.
6. 相澤健一、鈴木亨、藤本宏隆、澤城大悟、石田純一、安東治郎、藤田英雄、小室一成、永井良三. プロセッシングを受けた B 型ナトリウム利尿ペプチドは、虚血性心疾患における心臓カテーテル治療後再狭窄のバイオマーカーである. 第 38 回日本医用マススペクトル学会年会 (名古屋) 2013. 9. 26.
7. 鈴木亨. 招待講演「質量分析器具を用いたプロテオーム診断の臨床応用-循環器疾患を中心に」. JASIS 2013 (分析展 2013 (第 51 回) / 科学機器展 2013 (第 36 回) (千葉) 2013. 9. 4-6.
8. Aizawa K, Suzuki T, Fujimoto H, Sawaki D, Ishida J, Ando J, Fujita H, Komuro I, Nagai R. Processed B-type natriuretic peptide is a biomarker of post-interventional restenosis in ischemic heart disease. HUP0 12th Annual World Congress (Yokohama, Japan). 2013. 9. 14-18.
9. Froehlich W, Tolenaar J, Suzuki T, Masip A, Braverman A, Pape L, Voehringer M, O'Gara P, Forteza A, Greason K, Steg P, Isselbacher E, Nienaber C, Eagle K, Trimarchi S. Predictors of Death in Type B Acute Aortic Dissection Patients: An Analysis from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). American college of cardiology scientific session 2013 (San Francisco, USA). 2013. 3. 9-11.
10. Froehlich W, Tolenaar J, Suzuki T, Masip A, Braverman A, Pape L, Voehringer M, O'Gara P, Forteza A, Greason K, Steg P, Isselbacher E, Nienaber C, Eagle K, Trimarchi S. Predictors of Death in Type B Acute Aortic Dissection Patients: An Analysis from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). American college of cardiology scientific session 2013 (San Francisco, USA). 2013. 3. 9-11.
11. Masip A, Pyeritz R, Voehringer M, Myrmel T, Ehrlich M, Peterson M, Pape L, Suzuki T, Jondeau G, Ballotta A, Montgomery D, Isselbacher E, Nienaber C, Eagle K, O'Gara P. Influence of Family History on Acute Aortic Dissection: An Analysis from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). American college of cardiology scientific session 2013 (San Francisco, USA). 2013. 3. 9-11.
12. 鈴木亨. モーニングレクチャー 心血管バイオマーカー. 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会 (東京) 2013. 3. 21-23.
13. Aizawa K, Suzuki T, Fujimoto H, Sawaki D, Ishida J, Ando J, Fujita H, Nagai R, Komuro I. Processed B-type natriuretic peptide measured by immuno-mass spectrometry is a biomarker of

postinterventional restenosis in ischemic heart disease. 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会 (東京) 2013. 3. 21-23.

14. Zhan H, Suzuki T, Aizawa K, Sawaki D, Ishida J, Son BK, Manabe I, Miyagawa K, Nagai R, Komuro I. Doxorubicin-induced Cardiotoxicity is Regulated by Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) in Cardiac Fibroblasts. 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会 (東京) 2013. 3. 21-23.

15. Son BK, Suzuki T, Sawaki D, Aizawa K, Zhan H, Ishida J, Matsumura T, Friedman S, Nagai R, Komuro I. Novel mechanism of aortic dissection involving regulation of dendritic cells and macrophage by granulocyte/macrophage colony stimulating factor. 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会 (東京) 2013. 3. 21-23.

16. Sawaki D, Suzuki T, Aizawa K, Matsumura T, Ishida J, Son BK, Zhan H, Friedman S, Nagai R, Komuro I. Cardiomyocyte Modulates Cardiac Fibrosis by Transcription Control of Fibroblasts Regulating ECM Factors. 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会 (東京) 2013. 3. 21-23.

C、積水メディカル

2. 鈴木亨、藤本宏隆：血液試料を用いて心筋虚血状態を評価する方法 国際出願 PCT/JP2008/65444 (2008年8月28日) 出願人：国立大学法人東京大学、株式会社島津製作所

2. 実用新案登録

該当無し。

3. その他

該当無し。

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1. 鈴木亨、日本電気株式会社 宮崎賢司 他、積水メディカル株式会社：心疾患診断マーカー 特許出願2011-175982 (出願日2011年8月11日) 出願人：東京大学、NE

自主臨床試験：「冠動脈カテーテル治療後再狭窄の新規バイオマーカー（BNP断片比）の探索的臨床試験」

試験実施計画書

試験責任医師：

（氏名）	（所属機関）	（診療科）	（職名）
鈴木 亨	東京大学	心臓血管予防医学講座	特任准教授

<連絡先>

東京大学 心臓血管予防医学講座
〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1
電話：03-3815-5411（内線 35636）、FAX：03-5800-9847
E-mail：torusuzu-tky@umin.ac.jp

緊急連絡先：

東京大学医学部附属病院 循環器内科 当直
〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1
電話：03-3815-5411（内線 30215）

臨床試験実施予定期間：

承認日 ～ 西暦2017年 3月 31日

作成日・承認日・改訂日：

2014年1月7日	計画書案	第1版作成
2014年1月30日	計画書案	第2版作成

1. 試験の背景

心臓カテーテル検査時の被曝は医療被曝の中で最大のものの一つであり、その低減化が求められている。昨今の心臓カテーテルを用いた検査・治療法の普及にともない、冠動脈疾患に対する高度な治療が普及した一方、患者の放射線皮膚障害の増加とともに、白内障や甲状腺機能低下症など術者における健康障害も懸念される。このため、X線を使用しない冠動脈疾患の診断法の実用化が必要とされている。医療被曝の低減、安全性また医療費の面からも血液検査等の非観血的な診断法の開発は急務である。冠動脈疾患に対するカテーテル治療の主な問題点ないし限界は、約1割～3割の症例で治療後に再び狭くなる現象（再狭窄）があげられる。再狭窄の予防を目的とした治療デバイスの改良が重ねられ、再狭窄抑制作用を有する薬剤を塗布した薬剤溶出ステントが使われている現在においても、未だ治療後の患者の約1割に再狭窄が生じる。現在、再狭窄を予知する方法がないため、治療半年後に再度心臓カテーテル検査を実施し、再狭窄の有無を評価する必要がある。心臓カテーテルを用いた検査・治療法は近年普及し、年間46.0万回のカテーテル検査が、26.2万回のカテーテル治療が実施されている¹。カテーテル治療後の再狭窄の懸念に対して、治療半年後に再度心臓カテーテル検査を実施する。すなわち26.2万回の確認目的の心臓カテーテル検査が行われていると推定される。また、心臓カテーテル検査の1回あたりの被曝量は約7.5mSv、またカテーテル治療で15mSvであり、現在、医療検査に伴う被曝の中で最大のものの一つである。例えば、CT等の他の診断目的のX線検査（0.5～1.0mSv）と比較し、被曝量は数倍～数十倍大きい²。

責任医師らは心臓カテーテル治療後の再狭窄を反映する世界で初めてのバイオマーカー（BNP断片比と称す）を最近開発した。心臓の慢性虚血時にみられるBNPの特異なプロセッシング産物に着目し、再狭窄を示したあるいは将来的に示す症例では、このペプチドが減ることを世界で初めて見いだした。後ろ向きの105例を用いた初期検討では心臓カテーテル治療後の再狭窄の検出において本法はカットオフ値を1.52とする際に感度100%、すなわち1.52以上の全症例で再狭窄の除外診断が可能であった（別紙、技術概要参照）。2013年5月に論文³、およびプレスリリースにて公開した⁴。特許も申請済みである（血液試料を用いて心筋虚血状態を評価する方法 国際出願PCT/JP2008/65444（2008年8月28日）出願人：国立大学法人東京大学、株式会社島津製作所）。

同様の研究の国内外の実施状況として、重松らが実施した心臓カテーテル治療を行った糖尿病患者の再狭窄群、非再狭窄群における酸化LDL（MDA-LDL）値の比較試験がある^{5,6}。対象患者が2型糖尿病患者に限られ、症例数も44例と小規模である。カットオフ値を110U/Lとした場合、カットオフ値未満の症例における再狭窄発生率は12パーセントであり（値が大きいほど再狭窄しやすい）、除外診断性能はBNP断片比に劣る。さらに、MDA-LDLの診断性能は従来型の金属ステントに限定されるもので、昨今広く使用されている薬剤溶出ステントでは無効との報告もあり、日常臨床では十分に活用されていない（別紙、既評価技術との比較参照）⁷。

2. 試験の目的と必要性

本研究は本バイオマーカー（BNP断片比）の実用化を目的とし、臨床的有用性を確認するものである。具体的には、心臓カテーテル治療実施半年後に再狭窄の検出を目的に行われる心臓カテーテル検査に代替する方法として、本バイオマーカーを用いる計画である。2年間で50例を目標とする。最終的には心臓カテーテル検査の代替法としての診断的な意義ならびに臨床的な有用性を確立することを目指す。

なお、本研究は体外診断薬として広く一般に提供できる体制を整えるため、先進医療として実施するものである。有用性の確認後は薬事承認申請を目指す。

3. 本診断法の概要

(1) 本診断法情報

本検査方法は、通常の血液検査と同様に採血を行い、質量分析計を用いて測定を行う（別紙、技術概要参照）。これまでの105例の患者を対象とした初期検討の結果、カットオフ値（1.52）を基準とすることにより、高い感度で再狭窄を検出できることが示されている。カットオフ値を1.52とする際に感度100%、すなわち1.52以上の全症例で再狭窄の除外診断が可能である。以上より、技術的には成熟していると考えられる。

(2) 予期される有害反応

本検査のみを根拠としてカテーテル検査の可否を判断した場合、再狭窄を見落とす可能性は否定できないが、他の血液学的検査、心電図、負荷タリウム心筋シンチ等、他の検査結果や臨床症状とあわせて再狭窄の有無の診断を総合的に行うことで、再狭窄を見落とすリスクは最小限に抑えられると考えられる。本先進医療の対象は、カテーテル検査のリスクが高い患者であり、本検査を用いることは、リスク・ベネフィットの観点から妥当と考えられる。

4. 対象患者

心臓カテーテル治療後の心臓カテーテル検査のハイリスク患者

以下の適格基準をすべて満たし、且つ、除外基準に該当しない患者を対象とする。

適格基準：

1) 6カ月以内に安定狭心症に対する心臓カテーテル治療を受けた患者

2) 過去にカテーテル検査・治療により、以下のいずれかを生じたことがあり、カテーテル検査の実施に伴うリスクが高いと判断される患者

①造影剤腎症

造影剤腎症の定義：ヨード造影剤投与後、72 時間以内に血清クレアチニン（SCr）値が前値より0.5 mg/dL 以上、または25%以上増加した場合。

②心臓カテーテル関連脳梗塞・一過性脳虚血発作（TIA）・可逆性虚血性神経脱落症状（RIND）

心臓カテーテル周術期（施行後、24時間程度以内）に神経脱落症状が疑われ、神経内科診察の上、上記状態と判断された場合とする。

③穿刺部・カテーテル操作関連血管障害

穿刺部出血・皮下血腫・感染巣の形成、また偽性動脈瘤や動静脈瘻の形成やワイヤー・カテーテル操作による後腹膜・骨盤出血、血管穿孔や血管解離を併発した場合。

④コレステロール塞栓症

心臓カテーテル操作後、皮膚の網様疹（リベド疹）や他に原因の無い腎機能の悪化（臨床症状は多種多様であり、腎機能も急速に低下する、数週にわたり徐々に低下する、さらに長い経過でゆっくり低下するなど、多様なパターンをとる）を認める場合。

⑤放射線皮膚障害：

X線照射を伴う心臓カテーテル検査・治療後に、第一度皮膚反応以上の障害（角化層の脱落が生じ、その結果、上皮が薄くなる．3～4Gyの線量の照射後，約3週間から現れる．皮膚は乾燥し，脱毛が生ずる）を生じた場合を放射線皮膚障害と判定する。

(2)過去の心臓カテーテル検査・治療の実施、未実施に関わらず、慢性腎臓病（chronic kidney disease, CKD）を合併する患者。

慢性腎臓病の診断基準：腎臓の障害（蛋白尿など）、もしくはGFR（糸球体濾過量）60 mL/分/1.73m² 未満の腎機能低下が3 カ月以上持続するもの、である（日本腎臓学会CKD診療ガイド2012）。

除外基準：

- 1)急性心筋梗塞の既往のある患者
- 2)不安定狭心症と診断されている患者
- 3)心不全を合併している患者（血漿BNP>200pg/mL）
- 4)心臓バイパス手術歴を有する患者
- 5)腎不全患者（血清クレアチニン>2.0mg/dL）
- 6)心臓移植を受けた患者
- 7)BNPが測定機器の感度限界以下の患者（血漿BNP<30pg/mL）

5. 被験者に説明し同意を得る方法

臨床試験審査委員会で承認の得られた説明文書・同意文書を患者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文書で得る。具体的には以下の項目を含む。

1. はじめに：自主臨床試験について
2. この試験の目的
3. この試験の方法
4. この試験の予定参加期間
5. この試験への予定参加人数
6. この試験への参加により予想される効果と起こるかもしれない副作用
7. この試験に参加しない場合の、他の治療方法
8. この試験中に、あなたの健康に被害が生じた場合について
9. この試験への参加は、患者さんの自由意思によること（機器の試験においては試験の参加を取りやめる場合の機器の取扱いに関する事項を含む）
10. この試験に関する情報は、随時ご連絡すること
11. この試験を中止させていただく場合があること
12. この試験に参加された場合、あなたのカルテなどが試験中あるいは試験終了後に調査されることがあること
13. この試験結果が公表される場合でも、あなたの身元が明らかになることはないこと
14. この試験への参加に同意された場合に守っていただくこと
15. あなたの費用負担について
16. 知的財産権と利益相反について
17. 担当医師
18. 相談窓口

患者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、患者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに患者に情報提供し、試験等に参加するか否かについて患者の意思を予め確認するとともに、事前に臨床試験審査委員会の承認を得て説明文書・同意文書等の改訂を行い、患者の再同意を得る。

6. 試験の方法

(1) 試験の種類・デザイン

探索的臨床試験である。

本試験は、先進医療Aで実施する。厚生労働省保険局において事前面談を行い、方針について確認済みである。

(2) 試験のアウトライン（試験のフローチャート参照）

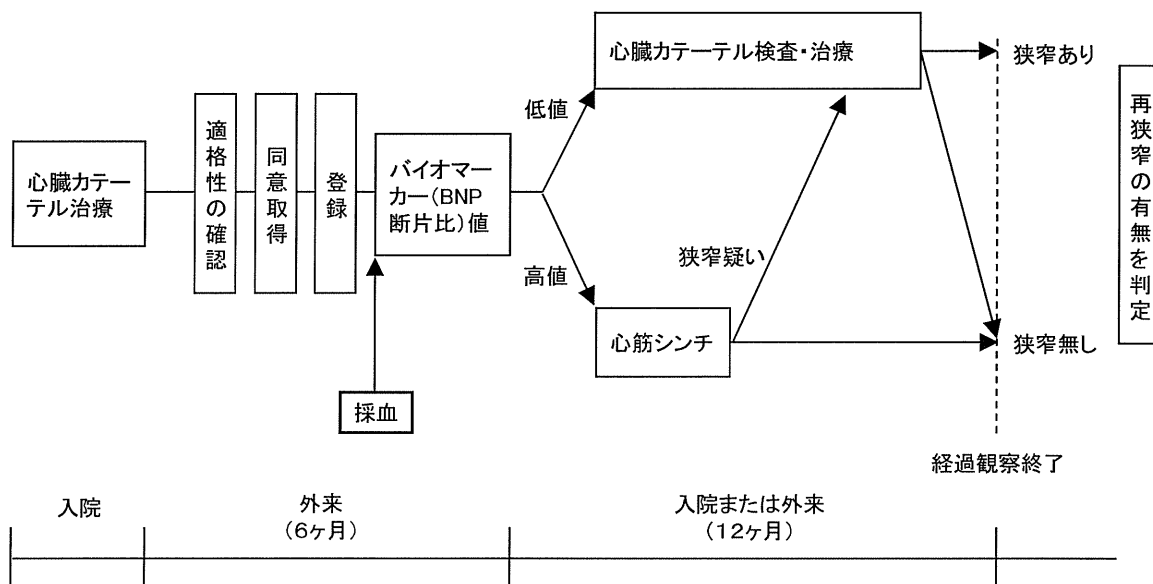
心臓カテーテル治療を受けた患者を対象に外来で適格性（4. 対象患者の項参照）の確認を行う。対象患者に対し、試験責任医師および試験分担医師が本試験の説明を行い、同意を取得する。同意を取得した患者を本試験に登録する。心臓カテーテル治療を受けてから6ヶ月後に採血を行い、血漿を分離し、BNP断片比を導出する。分析は循環器内科・ユビキタス予防医学講座の試験責任医師らの研究室で実施する。

BNP断片比がカットオフ値(1.52以上)未満の場合は再狭窄の可能性が高いため、心臓カテーテル検査を行い、再狭窄の有無の判定を行う。また、必要に応じ、心臓カテーテル治療を行う。

他方、BNP断片比がカットオフ値(1.52) 以上の場合は再狭窄の可能性が低いため、負荷タリウム心筋シンチを行う。負荷タリウム心筋シンチの結果、再狭窄の疑いがある場合は、心臓カテーテル検査を行い、再狭窄の有無の判定を行う。また、必要に応じ、心臓カテーテル治療を行う。

但し、BNP断片比がカットオフ値(1.52以上)未満の場合でも、患者がカテーテル検査のリスクを考慮してカテーテル検査の前に負荷タリウム心筋シンチを希望した場合、主治医の判断により、負荷タリウム心筋シンチを行うことが可能とする。

その後、外来定期通院にて再狭窄に伴う症状の有無を、心電図、心エコー図検査等と共に慎重に経過観察し、BNP断片比分析から12ヶ月経過後に観察終了とする。



(3) 被験者の試験参加予定期間

心臓カテーテル治療後の約5ヶ月目に、外来通院中に適格性の確認を行い同意取得後に本試験登録を行う、心臓カテーテル治療後6ヶ月の時点で採血を実施し、本バイオマーカー (BNP断片比) の分析を行う。その後、上記フローチャートに従い、12ヶ月経過観察する。試験参加予定期間約13ヶ月である。

(4) 試験薬の用法・用量、投与期間

本診断法は体外診断薬であるため、該当しない。

(5) 試験薬の剤形・含有量、性状、包装、表示、貯法

該当無し。

(6) 併用薬 (療法) に関する規定

併用薬・併用療法に関する制限事項はない。

(7) 症例登録方法

4. 対象患者の項に記載した適格基準をすべて満たし、且つ、除外基準に該当しない患者を対象とする。試験責任医師あるいは試験分担医師が判断する。

(8) 試験終了後の対応

被験者が試験終了後においても本バイオマーカーに基づく診断、および、それに基づく治療を受けることができるよう努める (ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針)。

(9) 試料等の保存および他の機関等の試料等の利用

試験に関する試料（血漿）は試験期間の間保存し、循環器内科の研究責任者の研究室にて凍結保存する。必要に応じて再検査を行う為に使用する。試験期間終了後は廃棄する。

7. 評価項目

有効性評価項目

（１）主要評価項目（Primary endpoint）

- ・本バイオマーカー（BNP断片比）値の再狭窄診断性能（感度、特異度）

（２）副次的評価項目（Secondary endpoint）

- ・再狭窄の有無、腎機能変化

安全性評価項目

採血に伴う合併症が挙げられるが、通常の採血検査と同様、肘静脈を穿刺して採取するものであり、本検査に伴う特段の危険性はない。負荷タリウム心筋シンチのリスクは通常の保険診療で実施する検査と同じであるが、心筋虚血を誘発する検査のため、検査中、危険な虚血性心疾患や不整脈を生じる可能性がある。当然、医師、看護師等コメディカルスタッフが緊急時に適切な対応を取る体制は備わっている。内容、発現時期・消失時期、程度、処置、転帰、重篤性評価等をカルテおよび症例報告書（case report form, CRF）に記載する。必要があれば追跡調査する。

8. 観察および検査項目

- （１）患者背景：カルテ番号、ID番号、患者イニシャル、性別、生年月日、人種、入院・外来の別、身長、体重、合併症、既往歴、現病歴、前治療など
- （２）バイオマーカー（BNP断片比）値
- （３）自覚症状・他覚所見の確認：問診等により確認する。症状日誌がある場合は参考にする。
- （４）有害事象と副作用の確認：有害事象には、各種検査値異常も含める。内容、発現時期・消失時期、程度、処置、転帰、重篤性評価、本診断法との関連性等をカルテおよび症例報告書（case report form, CRF）に記載する。必要があれば追跡調査する。程度については、副作用評価基準によるグレード１～４によるか、あるいは、１）軽度：無処置で試験継続可能な状態、２）中等度：何らかの処置により試験継続可能な状態、３）重度：試験を中止あるいは中止すべき状態などと定義する。重篤性評価は、10（重篤な有害事象の報告）で定義し、該当する場合は速やかに報告する。CRFに有害事象の記載欄を設ける。有害事象の評価には、MedDRA/J（Medical Dictionary for Regulatory Activities/J:ICH国際医薬用語集日本語版、厚生労働省の副作用症例報告書に使用する副作用等用語として採用されている、有料会員制、http://www.sjp.jp/~jmo_new2006/php/indexj.php）、あるいは米国National Cancer Instituteの有害事象共通用語規準(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)日本語版（JCOG版、http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20100911.pdf）を用いる。
- （５）血圧・脈拍数
- （６）血液生化学検査