

201308004A

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

心臓カテーテル検査の低侵襲性代替診断法の開発
—被曝量低減化に向けた革新的体外診断薬の開発—

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

医療機器開発推進研究事業

心臓カテーテル検査の低侵襲性代替診断法の開発
ー被曝量低減化に向けた革新的体外診断薬の開発ー

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

目 次

I. 総括研究報告書

心臓カテーテル検査の低侵襲性代替診断法の開発
ー被曝量低減化に向けた革新的体外診断薬の開発ー
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

39

III. 研究成果の刊行物・別刷

41

I. 総括研究終了報告

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）

総括研究年度終了報告書

心臓カテーテル検査の低侵襲性代替診断法の開発
ー被曝量低減化に向けた革新的体外診断薬の開発ー

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

本研究では心臓カテーテル検査に代替する低侵襲性診断法の開発を目指す。心臓カテーテル検査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。冠動脈疾患の主な治療法であるカテーテル治療では約1割～3割程度の症例で再狭窄（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）が発症する問題ないし限界がある。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、高度な薬剤溶出ステントが使われている現在においても、未だに治療後の患者の約1割に再狭窄が生じる。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が、X線照射を必要とする検査であり、安全性また医療費の面からも血液検査等の代替法の開発は急務であった。我が国における心臓カテーテル治療半年後に行われる検査件数は年間約26.2万件（推定）である。カテーテル検査1回ごとの被曝量は約7.5mSvであり（他の放射線を用いた医療用検査と比較し数倍～数十倍）、約30万円の費用がかかる。代替検査法の開発により被曝量軽減（患者、術者ともに）また医療費削減も可能となる。

我々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を最近開発した（特許も申請済み）。心臓カテーテル検査に代替する方法としてこのバイオマーカーを用いることで被曝量の低減化を図る。本法は、心血管病態時に特異的に発現する蛋白質のナトリウム利尿ペプチド(BNP)から慢性心筋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方法である。すでに実施した160例での初期検討で再狭窄の検出と予知において特異度100%と抜群の性能を示した。本研究中に検査法の有用性の確立を目指す。研究初年度（平成23年度）は計画通り分析を行い、再狭窄の除外診断法としての性能（検出能ならびに予測能）を検証した（横断258例、縦断64例）。二年目も計画通りに症例を重ね（横断306例、縦断99例）、本診断法の有用性を検証した。最終年度は院内における自主臨床試験実施計画を立て、IRB承認された。また、先進医療に向けた前処理、検出法等の最適化を目指した解析を実施した。

研究終了後には先進医療の申請、薬事承認申請を目指す。被曝量の低減化、低侵襲の革新的診断機器を開発する研究、低侵襲かつ患者の視点から苦痛の少ない革新的治療機器を開発する研究となるものと期待している。

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

心臓カテーテル検査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法を用いた検査・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の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開発が必要とされている。

本研究では心臓カテーテル検査に代替する低侵襲性診断法の開発を目指す。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我々が開発した診断バイオマーカーを用いる計画である。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）が発症することがあげられる。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。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。

我々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。160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また予知において本法は特異度100%と抜群の性能を示した。特許も申請済みである。本研究期間中に検査法の有用性の確立を目指す。具体的には、横断的・縦断的に症例数を増やし、3年間で1,000例（横断例800例、縦断例200例）を目標とすることで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。

研究終了後には先進医療の申請、薬事承認申請を目指す。被曝量の低減化、低侵襲の革新的診断機器を開発する研究、低侵襲かつ患者の視点から苦痛の少ない革新的治療機器を開発する研究となるものと期待している。

B. 研究方法

我々が開発した、心臓カテーテル検査の代替法となる本バイオマーカーは、心血管病態時に特異

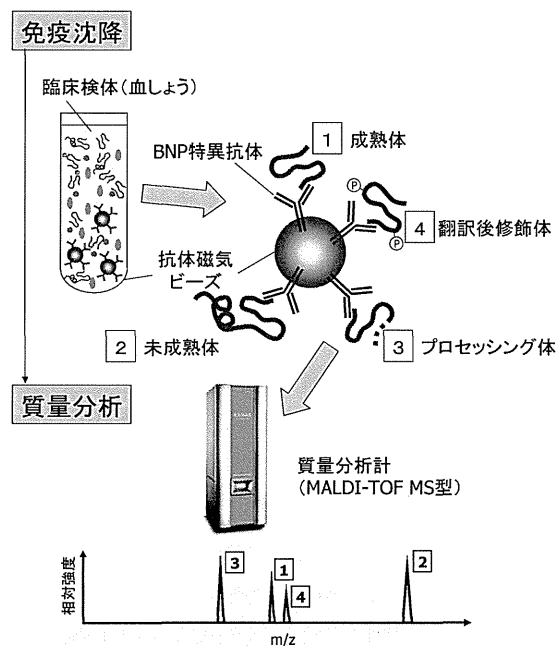


図1. 測定原理

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(図1)。BNPは心筋虚血、心不全等の病態において心臓で特異的に生成され、また血中に放出されることにより腎臓や血管をはじめとする臓器に作用し、血管拡張ないし利尿作用等の効果を通して血行動態の安定性に寄与する、我が国で発見された心臓由来の生理活性ホルモンである。血中BNP値の測定を通した心不全の診断は10年以上前から臨床導入され、現在は世界中でもっとも広く使われている心臓血管領域の診断バイオマーカーのひとつである。先述したように、我々は慢性虚血時にみられるBNPの特異なプロセ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見いだした。160例での初期検討において、心臓カテーテル治療後の再狭窄の検出また予知において本法は特異度100%と抜群の性能を示した。特許も申請済みである。

具体的な計画として、心臓カテーテル検査の代替法としての診断的意義また臨床的有用性を確立するために、前向きコホートによる検証とともに、横断解析を拡げる。実際、研究初年度から二年目にかけて分析検体数を増加し、病態変遷との関係をさらに検討した結果、この診断法の性能は維持されていることが判明した。今後、臨床導入への第一歩として再狭窄のバイオマーカーとしての有用性を確立するとともに、先進医療申請を目指す。代替法としての臨床的な有用性が示されれば、被曝量の低減化を図ることにより心臓カテーテル治療の安全性を高めるとともに、再狭窄リスクの評価を通して治療法選択にも寄与すると期待している。

すでに初期検討にて、130例程度の横断研究ならびに30例程度の前向き検討を実施したが、本研究では、さらに800例程度の横断測定を行い、また200例程度の縦断検討を行う。研究期間中に計1,000例を測定する。研究に必要な血液は医学部附属病院循環器内科を中心に心臓カテーテル検査症例の検体を入手する。研究初年度(平成23年度)は計画通り分析を行い、再狭窄の除外診断法としての性能(検出能ならびに予測能)を検証した(横断258例、縦断64例)。研究二年も計画通りに症例を重ねた(横断306例、縦断99例)。最終年度は先進医療に向け、前処理、検出法等の最適化を目指した解析を実施する。

(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23年度)の分析数が横断258例、縦断64例であった。研究二年目(平成24年度)の分析数は横断306例、縦断99例であった。さらに検体分析を行い、初年度に得られた再狭窄の除外診断法としての性能(検出能ならびに予測能)を検証した。研究三年目(平成24年度)は。

具体的な成果として、再狭窄の検出能を検討する横断解析、すなわち心臓カテーテル治療後約半年経過時点での再狭窄の有無を診断する診断の結果は以下の通りである。研究二年目(平成24

年度)に実施済みの分析306例のうち、心不全・腎不全等の除外規定に該当する症例を除き、統計分析基準を満たした分析例数は154例であった。具体的な除外規定は以下の通りである。腎機能が低下している症例(クレアチニン値 2.0 mg/dL以上)、心不全症例(BNP値200 pg/mL以上)、新規病変を生じていた症例、分析系の感度限界以下のためにシグナル検出不可であった検体、について統計解析から除外した。この統計基準を満たした分析例をこれまでの横断解析の分析例に追加し、統計解析を行った。その結果、再狭窄の検出において非狭窄群と狭窄群の統計的有意差(p値)は前年度の0.0001未満を維持した。また、診断性能を示す受信者操作特性曲線(ROC)の曲線下面積(AUC)値は0.730と、ほぼ前年度と同じ水準を維持していた。このことから、本年度に分析数を増加させても本診断法の診断能力が維持されていることが確認された。

一方、縦断的解析、すなわち心臓カテーテル治療前に治療後の再狭窄を予知する診断は、前年度の21例から計86例と分析数が増加したが、p値は0.0218と統計的有意水準を維持した。また、AUC値は前年度と比較して0.689とやや小さくなったが、ほぼ同じ水準を維持した。このように本年度に分析検体数が増加しても予測診断能力に変わりの無いことが確認された。

これまでに、横断例に関しては全研究期間の測定予定件数の70.5%まで到達し(累積564例/目標800例)、縦断例に関しては81.5%まで到達した(累積163例/目標200例)。現在まで、分析数を増やしてもこれまでの診断性能を維持していることがわかった。

以上のように、現状では当初の予定通りの計画が進行しており、予想通りの成果も得られて

いる。

最終年度は、さらに分析例数を重ねつつ、本診断手法の先進医療への申請を目指す。すなわち、先進医療に向けた前処理、検出法等の最適化を目指した解析を実施するとともに、プロトコルの確立を行う。

最終年度は先進医療に向けた院内の自主臨床試験についての倫理申請を行い(計画書・同意書・承認通知・試験審査結果通知書)、承認された。また、前処理、検出法等の最適化を目指した解析を実施した。

将来的に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、研究終了後には先進医療の申請、薬事承認申請を目指す。再狭窄リスクを本法で評価することで、被曝量の低減化を図ることにより心臓カテーテル治療の安全性を高めると同時に、再狭窄リスクの評価を通して、治療法選択への寄与も期待している。

なお、心臓カテーテル法を用いた検査・治療は近年普及し、今日では年間46.0万人の患者がカテーテル検査を、26.2万人の患者がカテーテル治療を受けている(2008年循環器疾患診療実態調査報告書による。また、この調査の回答率は国内全施設の約40%のため、実際にはこれを相当数上回る)。カテーテル治療後の再狭窄に懸念に対して、治療半年後に再度心臓カテーテル検査が実施されている。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等の診断目的の他のX線検査(0.5~1.0mSv、放射線技師会雑誌No47 10号)と比較し、被曝量は数倍~数十倍大きい。カテー

テル検査の費用は1件約30万円であるが、わが国全体で786億円の医療費の負担ともなっている。本検査の費用を仮に1件5,000円と試算しても97%減となり、検査費用は23億円に抑えられ、その差は実に763億円超となる。

心臓カテーテル治療後に実施される再狭窄を対象に行われる確認目的の心臓カテーテル検査に代替する血液検査を開発することで、上記のように被曝量軽減、医療費軽減の両者の視点から非常に大きい効果が期待できる。

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 研究から見えてきたこと 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.
- 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、NEC、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。

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要否を判断した場合、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）

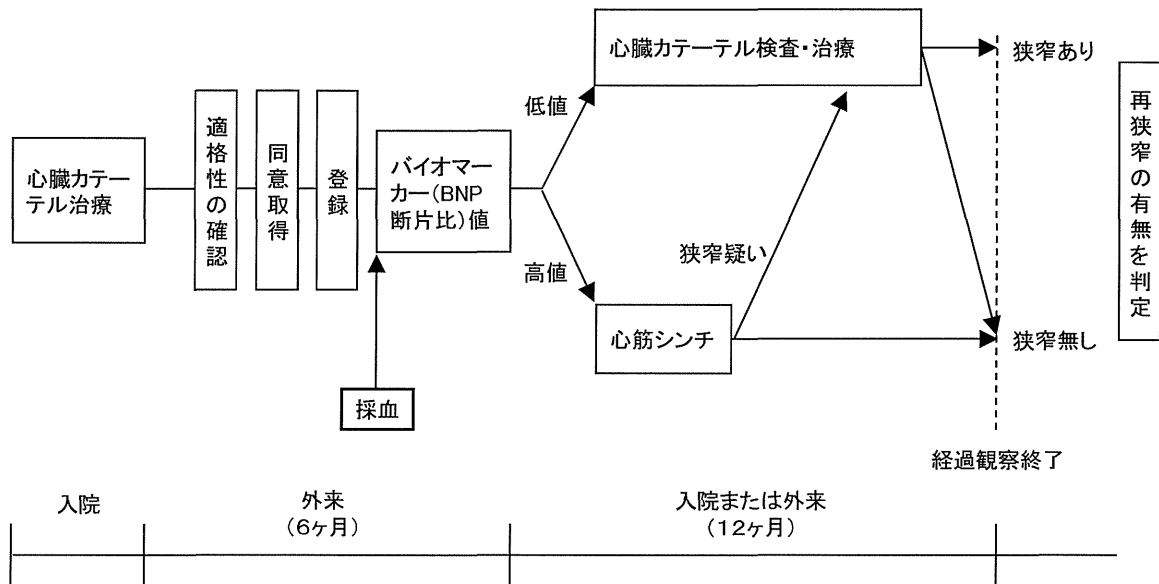
心臓カテーテル治療を受けた患者を対象に外来で適格性（4. 対象患者の項参照）の確認を行う。対象患者に対し、試験責任医師および試験分担医師が本試験の説明を行い、同意を取得する。同意を取得した患者を本試験に登録する。心臓カテーテル治療を受けてから6ヶ月後に採血を行い、血漿を分離し、BNP断片比を導出する。分析は循環器内科・ユビキタス予防医学講座の試験責任医師らの研究室で実施する。

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場合、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

スケジュール表

項目	前観察期間	バイオマーカー (BNP断片比) 測定日	観察期間		後観察期間
時期	4～5週前	0週 (心臓カテーテル治療後6か月)	バイオマーカー測定から1ヶ月後	通常の外来診療の間隔	バイオマーカー測定から12ヶ月後
受診	受診1	受診2			
同意取得	○				
患者背景の確認	○				
バイオマーカー (BNP断片比) 測定		○			
自覚症状・他覚所見	○	○		●	●
血圧測定	○	○		●	●
有害事象の観察 ^a	←				→
脈拍測定	○	○		●	●
血液生化学検査 ^b	○	○		●	●
心電図検査	○	○		●	●
心臓カテーテル検査・治療 (BNP断片比低値群のみ)			●		
負荷タリウム心筋シンチ (BNP断片比高値群のみ)			●		

○印はバイオマーカー測定前に行う項目、●印はバイオマーカー測定後に行う項目

a: 有害事象は、好ましくないすべての事象のことで、本検査との因果関係は問わない。

b: 検査項目：BUN, Cr, eGFR, Na, K, BNP

9. 中止基準

試験担当医師は何らかの理由で試験継続が不可能と判断した場合には、本診断法の投与を中止し、中止・脱落の日付・時期、中止・脱落の理由、経過をカルテならびにCRFに明記するとともに、中止・脱落時点で必要な検査を行い有効性・安全性の評価を行う。

中止基準

- 1) 被験者から試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- 2) 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
- 3) 合併症の増悪により試験の継続が困難な場合
- 4) 有害事象により試験の継続が困難な場合

- 5) 試験全体が中止された場合
- 6) その他の理由により、医師が試験を中止することが適当と判断した場合

なお、有害事象発生により中止した場合は、可能なかぎり原状に回復するまでフォローする。

10. 有害事象発生時の取扱

(1) 有害事象発生時の被験者への対応

試験責任医師または試験分担医師は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、カルテならびに症例報告書に齟齬なく記載する。また、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。

(2) 重篤な有害事象の報告

重篤な有害事象の定義（薬事法施行規則第273条に準じて定義する）

- 1) 死亡または死亡につながるおそれ
- 2) 治療のための入院または入院期間の延長
- 3) 障害または障害につながるおそれ
- 4) 1)－3)に準じて重篤

試験責任医師は、重篤な有害事象の発生を認めたときは、速やかに病院長（臨床試験審査委員会）に報告する。報告は第一報（緊急報告）および第二報（詳細報告）とする。

試験責任医師は、侵襲性を有するものにおいて、臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象及び不具合等が発生した場合には、速やかに病院長（臨床試験審査委員会）に報告するとともに、病院長による厚生労働大臣への報告ならびに公表について協力する。

市販後の薬剤等においては、厚生労働省の医薬品等安全性情報報告制度により厚生労働省に報告する。

(3) その他の有害事象

その他の有害事象については、「8. 観察および検査項目（4）有害事象と副作用の確認」に記載した手順により、症例報告書に記載する。

11. 実施計画書からの逸脱の取扱い

試験責任医師または試験分担医師は、臨床試験審査委員会の事前の審査に基づく病院長の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。

試験責任医師または試験分担医師は、緊急回避等のやむを得ない理由により、臨床試験審査委員会の事前の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、試験責任医師または試験分担医師は、逸脱または変更の内容および理由ならびに試験実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、臨床試験審査委員会に提出し、臨床試験審査委員会および病院長の承認を得るものとする。

試験責任医師または試験分担医師は、試験実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項