

## 倫 理 審 査 申 請 書

平成 25 年 6 月 6 日

川崎医科大学・同附属病院  
倫理委員会委員長 殿申 請 者 (主任研究者)  
所 属 循環器内科学  
職 名 准教授  
受講番号 12-0273  
氏 名 大倉 宏之 印

※受付番号 1565

所属長氏名		吉田 清		印	
1 審査対象： <u>実施計画</u>					
2 審査区分： A. 疫学研究 <u>B. 観察研究</u> C. 介入研究（侵襲無） D. 介入研究（侵襲有） E. ヒトゲノム・遺伝子解析研究 F. ヒト幹細胞研究 G. 遺伝子治療 H. 幹細胞治療 I. その他（ ）					
3 厚生労働省未承認の試薬・機器・その他の使用： する ・ <u>しない</u>					
4 課題名： DPP-4(dipeptidyl Peptidase-4)阻害剤の冠動脈プラーク安定化作用に関する検討					
5 主任研究者：所属 循環器内科学 職 准教授 氏名 大倉 宏之					
6 分担研究者：					
所属	職	氏名	所属	職	氏名
循環器内科学	教授	吉田 清	循環器内科学	講師	久米 輝善
循環器内科学	講師	川元 隆弘	循環器内科学	講師	根石 陽二
循環器内科学	講師	林田 晃寛	循環器内科学	臨床助教	今井 孝一郎
循環器内科学	臨床助教	比嘉 富貴	循環器内科学	臨床助教	飯野 譲
循環器内科学	臨床助教	玉田 智子	循環器内科学	臨床助教	鍵山 暢之
循環器内科学	臨床助教	山田 亮太郎	循環器内科学	臨床助教	河村 愛
循環器内科学	大学院生	古山 輝将	循環器内科学	大学院生	福原 健三
7 研究等の概要：新しい糖尿病治療薬である DPP-4 阻害剤が認可され、広く臨床で使用されるようになった。本研究の目的は、血管内イメージングを用いて冠動脈プラークが観察可能であった症例を対象に、血管内超音波 (IVUS) や光干渉断層撮影法 (OCT) を用いて DPP-4 阻害剤の冠動脈プラークに対するプラーク安定化作用やプラーク進展抑制作用を明らかにすることである。					
8 研究等の対象、実施場所、実施期間：光干渉断層法 (OCT) / 血管内超音波 (IVUS) を用いてステント留置術 (PCI) が施行され、その後、糖尿病治療のため新たに DPP-4 阻害剤を処方された虚血性心疾患症例 200 例。実施場所：川崎医科大学附属病院 血管造影検査室 (6 階手術室) 実施期間：倫理審査承認日～ 2017 年 3 月 31 日					

- 注意事項
1. 申請書、研究実施計画書を 2 部添付してください。
  2. 研究実施計画書は、別添の「研究実施計画書作成要領」に従って作成のうえ、本申請書に添付して提出してください。参考資料は必要最小限にし、必ずページ番号を付ける。他の機関で作成した書類をそのまま用いることは、原則として不可。
  3. ※印は記入しないでください。

## 9 研究等における医学倫理的配慮について

((1)~(3)は必ず記入のこと)

### (1) 研究等の対象とする個人の人権擁護

実施に係るデータ（個人情報）の取り扱いについては個人情報保護法に従い厳重に行い、患者の秘密保護に十分配慮する。患者はいつでもどのような理由でも同意撤回することができ、また同意撤回は以後の患者の治療に関して一切影響をおよぼさない。解析に使用するデータは匿名化を行い、コンピュータとUSBフラッシュメモリーで管理する。個人情報はいずれの媒体も研究用IDを作成し、個人情報をマスクした状態で作成する。研究の結果を公表する際は、患者を特定できる情報を含めないようにする。 情報管理者：循環器内科学 研究補助員 水本裕子

### (2) 研究等の対象となる者に理解を求め同意を得る方法

本臨床研究への被験者登録に先立ち、主任研究者は予め倫理委員会にて承認の得られた「患者への説明文書」を患者に手渡し、その記載内容に関する十分な説明を口頭で行う。更に、主任研究者は本臨床研究について質問する十分な時間と機会を患者に対して与え、患者がいつでも本臨床研究への参加を取りやめることが出来ること、参加を取りやめることにより不利益な取り扱いを受けないことおよび参加を取りやめる理由を求められないことを説明する。

### (3) 研究等によって生ずる個人への不利益並びに危険性に対する配慮

研究実施中は、患者の安全に対して十分な監視体制をとり、患者の安全を確認する。  
実施期間中、患者に有害事象が発現した場合は、主任研究者は速やかに患者の安全を確保する。

### (4) そ の 他

本研究は通常の診療範囲内であることから、通常行なわれている診察・検査・薬剤の処方等の保険診療の自己負担分は通常どおり被験者負担とする。保険診療の範囲を超える検査については研究費で負担するため、患者個人の負担が増えることはない。本研究で発生した被験者への健康被害、有害事象に対する対処については通常の診療の範囲内で対処する。患者への謝礼も発生しない。日本学術振興会からの学術研究助成金および学内研究費を使用する研究のため、本研究の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しない。

## 研究実施計画書

### 研究課題名 DPP-4(dipeptidyl Peptidase-4)阻害剤の冠動脈プラーク安定化作用に関する検討

#### (1) 臨床的意義

糖尿病は古くからアテローム性動脈硬化の主要危険因子の一つであり、冠動脈心血管イベントである急性冠症候群 (Acute coronary syndrome, ACS) 発症リスクを増加させる。近年、新しい糖尿病治療薬である DPP-4(dipeptidyl Peptidase-4)阻害剤が臨床で認可され、広く使用されるようになった。DPP-4 を選択的に阻害することにより、インクレチンの血中濃度を上昇させ、血糖濃度依存的にインスリン分泌を促進させ、血糖値を低下させる。DPP-4 阻害剤により、糖尿病患者の ACS 発症リスクを低下させると期待されている。

近年、プラークの破綻を起こし ACS を発症させる可能性が高い不安定プラーク (vulnerable plaque) の診断に注目が集まっている。この不安定プラークの病理学的特徴は①プラーク内に大きな lipid core を有する、②線維性被膜が薄い(65 $\mu$ m 未満)、③プラークの肩(shoulder)部分にマクロファージなどの炎症細胞の浸潤が認められることである。病理学的に不安定プラークを判定することは、生体内では不可能であるが、広く臨床で使用されている IVUS を用いることでプラーク全体像を把握し、血管リモデリングを評価することは可能である。血管リモデリングとは、動脈硬化の進行過程において血管が代償的にそのサイズや構造を変化させることである。最近の研究では陽性リモデリング病変は生理学的に高い活動性をもつと考えられており、ACS 発症と関連があるとされている。さらに IVUS と比較し、約 10 倍の高い画像分解能を持つ OCT を用いることで、薄い線維性被膜の計測やマクロファージの浸潤を直接評価でき、生体内で不安定プラークを検出できる可能性が示唆されている。そのため IVUS にてプラークのリモデリング様式を評価し、同時に OCT にて線維性被膜の厚みを計測することで、生体内で不安定プラークの正確な診断が可能になると考えられる。

これまで、DPP-4 阻害剤の冠動脈プラーク性状に対する効果は明らかになっていない。OCT・IVUS を用いて、DPP-4 阻害剤投与糖尿病患者におけるプラークの線維性被膜厚や血管リモデリング様式の経時的変化を検討し、DPP-4 阻害剤の冠動脈プラークに対するプラーク安定化作用やプラーク進展抑制作用を明らかにすることが、糖尿病患者の薬物学的介入による ACS 発症予防法の確立のためには必須であると考えられる。

#### (2) 研究の期間

倫理委員会承認日～平成 29 年 3 月 31 日

#### (3) 研究の場所

川崎医科大学附属病院内 血管造影検査室 (6 階手術室)

(4) 主任研究者：	循環器内科学	准教授	大倉 宏之
分担研究者：	循環器内科学	教授	吉田 清
	循環器内科学	講師	久米 輝善
	循環器内科学	講師	川元 隆弘
	循環器内科学	講師	根石 陽二
	循環器内科学	講師	林田 晃寛
	循環器内科学	臨床助教	今井 孝一郎
	循環器内科学	臨床助教	比嘉 富貴
	循環器内科学	臨床助教	飯野 譲

循環器内科学	臨床助教	玉田 智子
循環器内科学	臨床助教	鍵山 暢之
循環器内科学	臨床助教	山田 亮太郎
循環器内科学	臨床助教	河村 愛
循環器内科学	大学院生	古山 輝将
循環器内科学	大学院生	福原 健三

## (6) 研究の対象

糖尿病に対して DPP-4 阻害剤を処方された虚血性心疾患症例で、冠動脈造影検査で有意狭窄を有しステント留置術を施行する 200 症例。

を対象に、急性期とフォローアップ時（6 か月～12 か月）の冠動脈造影時に、すべての冠動脈で OCT/IVUS を施行する。IVUS/OCT にて血管リモデリングや線維性被膜厚等の変化等を評価し、アログリプチンのプラーク安定化効果（プラーク容積の減少や線維性被膜厚の増加効果など）を検討する。

## (7) 研究の具体的方法・解析方法

### 1) 前向き調査研究

登録時、およびその後 6 か月後から 18 か月後までの冠動脈造影のデータと、以下のデータを追跡する。

#### a) 登録時の患者背景

年齢、性、身長、体重、血圧、脈拍、腹囲

高血圧、糖尿病、高脂血症（高コレステロール、高中性脂肪）、喫煙歴、冠動脈疾患、腎機能障害の有無、内服薬の内容

#### b) 観察項目

冠動脈造影検査：冠動脈形成術施行時、6 か月後から 18 か月後の確認造影時

血管内超音波検査（IVUS）：冠動脈プラークのリモデリング様式、プラークの volume、組織性状

光干渉断層撮影法（OCT）：冠動脈プラークの組織性状

血液検査（RBC、Hb、WBC、Plat、FBS、T-cho、HDL-cho、TG、LDL、Crn、UA、BNP、HbA1c、CRP 等）

#### c) 他の評価項目

18 か月後までの冠動脈造影におけるステント内再狭窄、新たな冠動脈狭窄病変心血管イベントに基づく入院、心血管死、全死亡、登録後の投薬内容の変化

## (8) 予測される結果

DPP-4 阻害剤により血糖コントロールが安定し、脂質成分を多く含む薄い線維性被膜を有する不安定プラークが安定化（脂質成分が減少し、線維性被膜が肥厚化）し、冠動脈イベントの発症率が減ると予想される。

## (9) 臨床的に役立つと考えられる内容

DPP-4 阻害剤の有用性を、血管内イメージングを用いて明らかにし、予防医学の確立や新たな治療効果判定法の確立が可能と考えられる。

## (10) 被験者の利益について

本研究は観察研究であり、本研究のために治療方針への介入は行わない。したがって、本研究への参加に基づく利益は生じない。

## (11) 個人情報の保護

個人のデータの、データベース入力また画像解析後は研究担当者がこれを管理する。管理場所は循環器内科学実験室とする。本研究で得られたデータの公表、論文発表するにあたり被験者のプライバシーが侵害されぬよう個人名は一切公表しない。情報管理者は循環器内科学研究補助員水本裕子である。

#### (12)研究に伴う合併症について

本研究は観察研究であり、本研究のために治療方針への介入は行わない。したがって、本研究への参加に基づく有害事象は生じ得ない。IVUS や OCT といった血管内イメージングには、通常の心臓カテーテル検査・処置にともなうものと同様の合併症の可能性がある。万が一、合併症が起こるようなことがあれば迅速に対応する。

#### (13) 費用負担及び謝礼

本研究は通常の診療範囲内であることから、通常行なわれている診察・検査・薬剤の処方等の診療の自己負担分は通常どおり被験者負担とする。保険診療の範囲を超える検査については研究費で負担するため、患者個人の負担が増えることはない。本研究で発生した被験者への健康被害、有害事象に対する対処については通常の診療の範囲内で対処する。保険診療範囲外の血管内イメージングに関しては学術研究助成基金助成金並びに学内研究費により負担する。特に被験者への謝礼はない。

#### (14) 研究資金と利益相反

日本学術振興会からの学術研究助成金および学内研究費を使用する研究のため、本研究の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような利益相反の状態にはならない。利益相反委員会に申告し、利益相反は適正に管理されている。