

倫理審査申請書

令和 3 年 10 月 21 日

西宮渡辺心臓脳・血管センター 院長 殿

西宮渡辺心臓脳・血管センター 倫理委員会 殿

研究責任者：西宮渡辺心臓脳・血管センター 循環器内科 宮本 昌一

研究分担者：西宮渡辺心臓脳・血管センター 循環器内科 岡本 匡史

研究分担者：西宮渡辺心臓脳・血管センター 循環器内科 山田 千夏

研究分担者：わかくさ竜間リハビリテーション病院院長/京都大学循環器内科非常勤講師
錦見 俊雄

課題名：サクビトリル/バルサルタン（エンレスト[®]）投与時の BNP 分子型の変化についての研究

1. 研究の概要

サクビトリル/バルサルタンは ARB とネプリライシン阻害活性を有する新しい心不全の治療薬（ARNI）で、これまでの第一選択薬であった ACE 阻害薬よりも有効であることがエビデンスとして示され（2014, NEJM）、その後もサクビトリル/バルサルタンの有用性を示す報告が相次ぎ、米国、欧州の心不全のガイドラインでも第一選択薬としての使用が推奨されるようになってきた。ネプリライシン阻害すると ANP は大きく上昇するものの、BNP の上昇は少ないと考えられてきたが、BNP 分子型への変化についての研究はない。サクビトリル/バルサルタン使用時に NT-proBNP が BNP より心不全のバイオマーカーとして優るとされるが、実証した研究は今のところない。申請者と共同研究する分担責任者は BNP の心臓血管疾患における神経体液性因子の研究に 25 年以上従事してきた。特にこの 15 年以上、BNP の分子型の研究にも取り組み BNP のプロセッシングの機序や臨床的な意義について英文論文で発表し、科学研究費の取得も行ってきた。現在エンレスト使用時に心不全のバイオマーカーとして BNP を依然として使用できるか、NT-proBNP に変更した方が良いのかが世界中の学会で論争となっている。この問題に取り組み、答えを出していく予定である。

補足）うつ血性心不全が進行すると、血管抵抗の上昇、体液貯留が進行し、結果として心内圧が上昇し、これが心房、心室への刺激となり、Na 利尿ペプチド、ANP、BNP が産生される。これが受容体を介して心臓・血管・内分泌系に働いて、血管拡張・利尿作用、交感神経系・レニン-アンギオテンシン系抑制作用を呈することで心保護的に作用する。BNP の分泌では、心筋細胞で産生された前駆体 proBNP が processing を受けて、NT-proBNP（N 末端 76 アミノ酸からなる）と mature BNP（C 末端 32 アミノ酸からなる）となり末梢血中に分泌される。一方で、かなりの proBNP は processing を受けずに分泌され、静脈血中では BNP の

免疫活性の 60~70%が proBNP であり、心不全の程度が進行するほどその割合は高くなると報告されている。すなわち、心不全が進行するほど有効な生理活性物質である mature BNP の産生は低下し、活性の低い生理活性物質である proBNP の産生が増え、cGMP 産生活性の低下を導き、心不全悪化につながると考えられている。

本研究において我々の仮説は「responder ではサクビトリル/バルサルタンを投与することで、そのネプリライシン阻害作用の増加により、初期 2 週間で mature BNP 濃度が軽度上昇し、proBNP 濃度が低下し、4 週間で mature BNP、proBNP とともに低下する。一方、non-responder は mature BNP 濃度の変化にかかわらず、proBNP 濃度が高値が持続する」、というものである。この仮説が正しければ mature BNP、proBNP 濃度を測定することで、心不全の予後予測や non-responder に関しては次の治療に速やかに移行すべきかどうかを判断できるという clinical implication があると考えられる。

2. 研究の方法

1) 研究対象者、実施場所

慢性心不全患者（代償性、非代償性を問わず安定している）が対象で、外来あるいは病棟が実施場所となる。

研究期間と目標症例数

研究期間は 1 症例につき 3-6 か月間、目標症例数は 50 例、研究期間は 2021 年 11 月 1 日~2023 年 10 月 31 日までの 2 年間とする。

2) 研究方法

対象：心不全患者でエンレスト[®]使用中の患者、並びにこれからエンレスト[®]を使用する予定の患者。

方法：エンレスト[®]使用の前、約 2 週間後、約 4 週間後、退院前、約 3-6 か月後に通常の採血時に 8ml 余分に採血を行い、血漿を冷凍保存。まとめて京都大学にて BNP 分子型を測定予定（ANP、NT-proBNP も測定予定）。使用前、約 4 週間後、約 3 か月後に心エコーを行う。またエンレスト[®]使用中の患者さんにも採血を行い同様に BNP の分子型を測定する。

3. 研究における医学倫理的配慮

1) 対象とする個人の権利擁護

本研究は、ヘルシンキ宣言（フォルタレザ修正版、2013 年）の精神に基づき、厚生労働省・文部科学省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 27 年 4 月 1 日施行）及び実施計画書を遵守して実施します。症例報告書の作成、研究対象者のデータの取り扱いについてはプライバシーの保護に配慮します。データ解析において、個人識別情報であるカルテ番号、氏名、生年月日を削除し研究対象者識別コードを用いて匿名化を行い、どの研究対象者の情報であるか直ちに判別できないよう対応表を管理します。また、特定の個人を識別することができないものは含まれません。データは鍵のかかる保管庫に厳重に管理され、個人情報

が漏洩するおそれはありません。

2) 研究の対象となる者に理解を求め同意を得る方法

研究責任者は患者に向けて十分な説明を行ったうえで、本研究への参加について自由意思に基づく同意を文書の形で得ます。あわせて同意撤回書を用意しておき、研究のどの段階でも同意撤回が可能であること、さらにそれによって不利益をうけることがない旨をあらかじめ説明しておきます。

3) 研究によって生じる個人への不利益並びに危険性に対する配慮

4) 本試験への参加については、本人に文書を用いて担当医師による説明を行い、心不全治療薬サクビトリルバルサルタンの有効性および安全性を含む本試験の概要について、慢性心不全患者の十分な理解と同意を得た上で、文書による同意を得る。同意は別紙の同意書に説明を行った医師と説明を受けた患者両名の署名、同意を得た日付を記載し、保管するものとする。本研究参加については、患者の不利益にならないよう、併せて以下の項目について説明・同意を得る。

①本試験への参加は患者の自由意志によるものであること

②同意した後いつでも撤回できること

③本臨床試験に参加しないこと、または取りやめることにより被験者が不利益な取り扱いを受けないこと

万一、医師に賠償責任が生じた場合は医師の加入している医師賠償責任保険で対応します。本研究への参加は自由意志であり、参加しなくても患者に不利益はありません。患者には費用負担は無く、謝礼也没有ありません。

3) 使用する情報の種類

試験に係る生データ類および、同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。病院外に提出する症例報告書等がある場合は、イニシャルあるいは被験者識別コード等を用いて行う。また、この試験で得られた結果は、学会、医学専門誌への発表を予定しているが、その際にも、被験者の名前など被験者を特定できる情報を含まれないように十分に配慮する。

なお、試験の目的以外に、試験で得られた被験者のデータを使用しない。被験者の検体等を病院外に出して測定等を行う場合は、個人情報管理者により、匿名化・保管することとする。

4) 情報の保存

この研究に使用した情報は研究の中止または論文等の発表から5年間病院内の鍵のかかる保管庫で保存します。電子情報はパスワードで管理されたパソコンに保存します。

5) 研究計画書および個人情報の開示

個人情報の保護や研究の独創性が確保できる範囲で患者自身が研究の資料は閲覧できます。また、この研究に参加を同意した後に同意の撤回をすることは可能です。同意を撤回しても治療の上で不利益を受けることはありません。

この研究の結果は学会発表と論文発表を予定しています。発表には患者さんの名前や生年月日など個人を特定できる内容は含まれません。

4. 利益相反

この研究には特定の会社等から資金の提供は受けません。

5. 【被験者の費用負担】

本試験は基本的に慢性心不全の保険診療である。BNP 分子型の測定（ANP, NT-proBNP も測定）については共同研究分担者である錦見の科学研究費からの負担とする。

研究実施計画書

課題名：サクビトリル/バルサルタン（エンレスト[®]）投与時の BNP 分子型の変化についての研究

1) 研究の実施体制

本研究は西宮渡辺心臓脳・血管センターの外来・病棟で行われる。安定した慢性心不全患者を対象とする。研究にエントリーした慢性心不全患者のデータ収集と解析は研究責任者の西宮渡辺心臓脳・血管センター 循環器内科 宮本 昌一、研究分担者のわかくさ竜間リハビリテーション病院院長/京都大学循環器内科非常勤講師 錦見俊雄が行う。

2) 研究の目的及び意義

ARNI はナトリウム利尿ペプチドなどを基質とするネプリライシンの阻害薬とアンギオテンシン II 受容体拮抗薬とがひとつになった薬剤で、心不全治療薬であり、この使用により基質であるナトリウム利尿ペプチドの血中濃度の上昇を呈することになる。しかしながら、ナトリウム利尿ペプチドである ANP、BNP、CNP に対するネプリライシンの親和度が異なるため、それらの上昇率は異なることが予想される。またネプリライシンはナトリウム利尿ペプチド以外の生理活性物質も基質とするため、ARNI の使用により心不全に関連する種々の生理活性ペプチドにも影響を与えることが考えられ、それらが心不全の病態改善に影響している可能性が考えられるが、その詳細については未だ明らかとなっていない。また BNP 関連物質としてその前駆体の proBNP も血中に存在し心不全の病態に影響を与えていることが明らかとなってきたが、ARNI 投与により生体内の proBNP 分泌にどのように影響するのかも不明である。今回、ARNI 使用前後で心不全に関連する種々のバイオマーカーやその他の臨床的指標を検討することで、ARNI の効果が出やすい心不全患者像を明らかにすることにつながり、より効果的な心不全治療の実践を目指すことである。

3) 研究期間と目標患者数

倫理委員会承認日から2年間。目標症例数は50例である。

4) 研究対象者の選定方法

対象は安定している慢性心不全に対して新たに薬物治療を行う予定の患者とする。

5) 研究の科学的合理性の根拠

本研究は日常行われている診療下に行われ、通常採血と同時に約 8mL の採血を加えるものであり、患者さんに侵襲を与える事はないと考えられる。その日常臨床において、サクビトリル/バルサルタンを投与することで、そのネプリライシン阻害作用の増加により、初期2週間で mature BNP 濃度が軽度上昇し、pro BNP 濃度が低下し、4週

間で mature BNP、pro BNP とともに低下するものを responder と考え、mature BNP 濃度が上昇せず、pro BNP 濃度が高値なままなものを non-responder と判断するため、心不全の予後予測や non-responder に関しては次の治療に速やかに移行すべきかどうかを判断できるという clinical implication があると考えられる。

6) インフォームド・コンセントの機会と方法

研究責任者が患者に十分な説明を行った上で、本研究への参加について自由意志に基づく同意を文書の形で得る。あわせて同意撤回書を用意し、いつの段階でも同意撤回が可能であること、さらにそれによって不利益を受けることはないことを予め説明しておく。患者が未成年の場合、代諾者を保護者とする。

7) インフォームド・アセント

なし。

8) 個人情報の取扱い

本研究は、ヘルシンキ宣言（フォルタレザ修正版、2013 年）の精神に基づき、厚生労働省・文部科学省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 27 年 4 月 1 日施行）及び実施計画書を遵守して実施する。症例報告書の作成、研究対象者のデータの取り扱いについてはプライバシーの保護に配慮する。データ解析において、個人識別情報であるカルテ番号、氏名、生年月日を削除し研究対象者識別コードを用いて匿名化を行い、どの研究対象者の情報であるか直ちに判別できないよう、情報管理者により対応表を管理する。また、特定の個人を識別することができるものは含まれない。

9) 研究対象者に生じる負担、並びに予測されるリスク及び利益

本研究は日常行われている診療下に行われ、通常採血と同時に約 8mL の採血を加えるものであり、患者さんに侵襲を与える事はないと考えられる。万が一予期せぬことが起こった場合は、まず保険診療で対応する。

10) 研究資料の保管と廃棄の方法

研究成果を学会や論文として公表した後 5 年間、研究資料を保存する。研究期間中の保管、および研究終了後も、データの外部への持ち出しを禁止とする。研究資料の破棄はパソコンより完全消去することとする。

11) 利益相反

この研究には特定の会社等から資金の提供は受けません。

12) 研究対象者の経済的負担と謝礼

研究対象者には経済的負担は無い。また謝礼もない。

研究対象者への説明文書

課題名：サクビトリル/バルサルタン（エンレスト[®]）投与時のBNP分子型の変化についての研究

1 研究の目的と意義

ARNI（（サクビトリルバルサルタン（エンレスト[®]）））はナトリウム利尿ペプチドなどを分解するネプリライシンの阻害薬とアンギオテンシン II 受容体拮抗薬とがひとつになった心不全治療薬であり、この使用により心保護作用を持つナトリウム利尿ペプチドの血中濃度の上昇がすることが知られています。しかし、ナトリウム利尿ペプチドである ANP、BNP、CNP に対するネプリライシンの親和度が異なるため、それらの上昇率は異なることが予想されます。またネプリライシンはナトリウム利尿ペプチド以外にも、生体内に存在する心不全に対して影響を持っている物質も分解するため、ARNI の使用により心不全に関連する種々の生体内物質にも影響を与えることが考えられ、それらが心不全状態を改善する可能性が考えられますが、その詳細については未だ明らかとなっておりません。また BNP 関連物質としてその前駆体の proBNP も血中に存在し心不全の病状の進退に影響を与えていることが我々の研究から明らかとなってきましたが、ARNI 投与により生体内の proBNP 分泌にどのように影響するのかも不明です。

本研究では、主治医の判断で心不全治療に対して ARNI を使用することが予定されている患者さんを対象に、投与前後で心不全に関連する種々の血液検査値やその他の症状や検査値への影響を検討することで、ARNI の使用がより効果的である心不全患者像や、良くない効果がでる患者像などを明らかに出来る可能性があり、より効果的かつ安全に ARNI を使用できる患者像を明らかにできると考えています。

この研究により、ARNI による、より最適化した心不全治療が可能となり、社会に貢献できると考えています。

2 研究の方法と研究期間

(1) 診療は通常通り行われ、通常行う採血の際、検査項目が追加されます。通常採血が予定されていない場合は別途採血することになりますが、その際は説明いたします。

(2) 患者さんからは採血を、各回約 8mL（通常診療の採血と同時に行う場合でも通常採血に 8ml 上乗せで採取）、4 回にわたり合計 32ml 行います。

(3) 採血は ARNI 投与開始前、開始後 1～2 週間後、約 4～8 週間後、約 12-24 週間後など経時的に約 4 回行います。

(4) 採取した血液検体を用いて種々の血中ホルモンや酵素活性（ANP、proANP、BNP、NT-proBNP、proBNP、CNP、cGMP、アドレノメデュリン、ネプリライシン濃度・活性）を測定します。

(5) 通常診療で収集した情報（心不全の症状、血液検査、胸部 X 線所見、心エコーの結果）についても研究に使用させていただきます。

(6) 本研究のフォローアップ期間終了後は通常診療が継続されます。それ以外の必要な患者データは診療録から取得し解析します。研究の期間は倫理委員会の承認後 2 年間

です。

3 研究対象者として選定された理由

今回あなたは担当の先生から ANRI (サクビトリルバルサルタン;エンレスト®)の投与が必要であると判断されています。この研究は、ARNI が投与される予定の患者さんに対して、ARNI 投与前後での血液検査や臨床所見の変化を見ている研究ですので、ご協力頂けましたらと思います。

4 研究対象者に生じる負担と予測されるリスク、利益

あなたの病気や治療に対してすぐに役に立つことはありません。ただし、将来的に有用な治療方法の確立に貢献できる可能性があります。不利益については特にありませんが、約 8mL を約半年間にわたって合計 4 回程度の採血行います。採血は通常の血液検査と同様ですが、痛みを伴いますので、出来るだけ他の検査と同時に行うように努めます。8mL の採血量が人体に与える影響はほぼないものと考えられます。

5 研究に同意した場合でも随時撤回できます。

6 研究に同意しないこと、または同意撤回することによって不利益な対応を受けません。

7 研究に関する情報公開は学会での発表と論文報告です。

8 研究対象者の求めに応じて計画書等の資料の閲覧ができます。

9 個人情報の保護には細心の注意を払い、漏洩しないようにします。

10 この研究に影響を及ぼす可能性がある資金の受け入れはありません。

11 患者への謝礼や費用負担はありません。

研究責任者：西宮渡辺心臓脳・血管センター 循環器内科 宮本 昌一

連絡先：0798-36-1880

西宮渡辺心臓脳・血管センター 院長殿

同意書

課題名：サクビトリル/バルサルタン（エンレスト[®]）投与時のBNP分子型の変化についての研究

私は表記研究の内容について下記の項目を含めて宮本昌一医師から十分な説明を受け、内容について理解しましたので、この研究の実施について自由意志で参加することに同意します。

記

- (1) 研究の目的及び意義
- (2) 研究の方法及び研究期間
- (3) 研究対象者として選定された理由
- (4) 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- (5) 研究に同意した場合であっても随時、撤回できること
- (6) 研究に同意しないこと又は同意撤回することによって不利益な対応を受けないこと
- (7) 研究に関する情報公開の方法
- (8) 研究対象者等の求めに応じて計画書等の試料の閲覧方法
- (9) 個人情報等の取り扱い
- (10) 研究に係る資金及び利益相反
- (11) 費用負担及び謝礼

説明日： _____年 ____月 ____日

説明者の署名： _____

同意日： _____年 ____月 ____日

氏名： _____

代諾者

氏名： _____

代諾者 続柄： _____

西宮渡辺心臓脳・血管センター 院長殿

同意撤回書

課題名：サクビトリル/バルサルタン（エンレスト[®]）投与時のBNP分子型の変化についての研究

私は表記研究の実施について説明を受け同意しておりましたが、このたび同意を撤回します。私に関する資料やデータは速やかに廃棄してください。

氏名： _____

撤回依頼日： _____年 ____月 ____日

代諾者

患者氏名： _____

代諾者氏名： _____ 続柄： _____

同意撤回の確認書

表記研究の実施についての撤回書を受け取りました。これに関する資料やデータなどは速やかに廃棄することを約束します。

説明者 署名： _____

確認日： _____年 ____月 ____日