

研究実施計画書

原発性脂質異常症の予後実態調査

Prospective registry study of primary dyslipidemia

(PROLIPID)

初版：2014年11月17日

第8.0版：2019年2月12日

目次

0. 概要.....	3
1. 研究の背景.....	4
2. 研究の目的.....	5
3. 研究デザイン.....	5
4. 研究対象者.....	5
4.1. 選択基準.....	5
4.2. 除外基準.....	6
4.3. サンプルサイズ.....	6
5. 対象患者の登録方法.....	6
5.1. 登録手順.....	6
6. 観察・測定項目と方法.....	7
6.1. ベースライン調査.....	7
6.2. 追跡調査.....	8
6.3. 既存データの利用.....	9
7. 評価項目.....	10
8. 調査実施期間.....	10
9. 解析の概要.....	10
10. 研究実施計画書の変更、および改訂.....	10
11. 倫理的事項.....	10
11.1. 遵守すべき倫理指針.....	10
11.2. 研究に参加することによる利益と起こりうる不利益.....	10
11.3. 研究協力の任意性及び撤回の自由.....	11
11.4. 説明と同意.....	11
1) 研究開始時に登録し、前向きに追跡する患者.....	11
12. データの管理と個人情報保護.....	11
12.1. 匿名化.....	11
12.2. 試料・情報の管理方法.....	11
12.3. 外部の機関との試料・情報の授受.....	12
12.4. 試料・情報の保存期間.....	13
12.5. 試料・情報の二次利用.....	13
13. 期待される成果・医学的意義.....	13
14. 研究結果の公表.....	13
15. 研究資金及び利益相反.....	13

16. 研究組織	14
17. 文献.....	16

添付資料

- ・ 項目一覧
- ・ 説明書
- ・ 同意書

0. 概要

(1) 目的

家族性高コレステロール血症（FH）（ホモ・ヘテロ接合体含む）、家族性Ⅲ型高脂血症、高カイロミクロン血症、シトステロール血症、脳腱黄色腫症患者の治療実態調査を行い、その後前向きに各種イベントの発生および死亡を追跡することにより、各疾患でのイベント発生率・死亡率を明らかにし、予後改善への貢献、診療ガイドラインの改訂を目的とする。

(2) 研究デザイン

多施設共同での前向きコホート研究

(3) 対象

FH ホモ接合体、FH ヘテロ接合体、家族性Ⅲ型高脂血症、高カイロミクロン血症、シトステロール血症、脳腱黄色腫症の診断基準を満たす脂質異常症患者 1500 例

(4) 調査項目：

ベースライン調査…生年月日、性別、身長、体重、ウエスト周囲径、血圧、特徴的身体所見、登録時血液検査データ、リポ蛋白分画 HPLC 法、生理学的検査、家族歴、合併症、現在の投薬状況、生活習慣、診断的検査などの診療情報

アウトカム調査…冠動脈疾患の発症、脳血管疾患（脳梗塞・脳出血）の発症など

心房細動の有無、塞栓源の有無、大動脈弁狭窄症および閉鎖不全症・大動脈弁上狭窄の有無、僧房弁狭窄・三尖弁狭窄および閉鎖不全症の有無、大動脈瘤の有無、末梢血管疾患の有無、急性膵炎の有無

(5) 研究期間

承認後 から 2020 年 3 月 31 日 まで

ただし倫理審査委員会の許可を得て延長することがある

(6) 参加予定施設

全国の大学病院関連施設、日本動脈硬化学会の会員が所属する複数の医療機関および該当患者診療中で協力可能な医療機関

1. 研究の背景

家族性高コレステロール血症 (Familial Hypercholesterolemia: FH) は、low density lipoprotein (LDL) 受容体およびその関連遺伝子の変異による遺伝子疾患であり、常染色体優性遺伝形式をとる。ホモ接合体患者は 100 万人に 1 人の頻度で認められ、わが国における患者数は、約 120 人と推定される。FH ホモ接合体は、生下時より著明な高 LDL コレステロール血症を示し、幼児期より動脈硬化症による冠動脈疾患や大動脈弁狭窄症、大動脈弁上狭窄症などを引き起こし、未治療では 30 歳まで生きられないとされている。FH ホモ接合体の治療として、現在は定期的な LDL アフェレーシスが行われ、患者の予後を大きく改善している。平成 21 年 10 月より、FH ホモ接合体は特定疾患に認定されている。一方ヘテロ接合体は日本人の 500 人に 1 人の頻度で存在するといわれており、ホモ接合体ほどではないものの比較的若年より高コレステロール血症を発症し、冠動脈疾患や脳梗塞などの動脈硬化性合併症のハイリスク群と考えられている。

家族性 III 型高脂血症 (Familial type III hypelipoproteinemia, broad β disease) の背景には、アポリポ蛋白 (アポ) E (apolipoproteinE, apoE) の異常、すなわちアポ E2/E2 あるいはアポ E 欠損が存在する。アポ E には野生型の E3 とアイソフォームである E2, E4 が存在し、E3/E3 が大半である。E2/E2 は LDL 受容体との結合能を持たない異常であり、カイロミクロンレムナントや VLDL レムナントが肝臓へと取り込まれず血中に蓄積する。E2/E2 は我が国で 0.2% 程度存在すると推察されているが、家族性 III 型高脂血症と診断されている例は 0.01-0.02% と考えられている。本症例においては、高 VLDL レムナント・カイロミクロンレムナント血症を示し、結節性黄色腫や手掌線状黄色腫が出現することがあり、また動脈硬化症による冠動脈疾患や腎動脈狭窄による腎血管性高血圧・下肢動脈狭窄による閉塞性動脈硬化症を引き起こすことが多いとされ、迅速な診断と治療介入が必要となる。通常の脂質採血では総コレステロール値、LDL コレステロール (LDL-C) 値や中性脂肪 (TG) 値は必ずしも多くない場合もあり、特に LDL-C 値はむしろ低下する。血清のポリアクリルアミドゲル電気泳動による broad β pattern の証明やアポリポ蛋白の等電点電気泳動によりアポ E phenotype の確認を参考に、家族性 III 型高脂血症の診断は原発性高脂血症調査研究班 (垂井班) で定められている診断基準を用いて診断がなされている。

高カイロミクロン血症は脂質異常症 WHO 分類での I 型および V 型を指し、カイロミクロン代謝に関与する種々の蛋白の欠損・機能異常を背景として発症する。例としてリポ蛋白リパーゼ (LPL) 欠損症やアポリポ蛋白 C-II 欠損症などがあるが、いずれも診断には遺伝子検査が必要である。高カイロミクロン血症は他の脂質異常症と異なり、急性膵炎を惹起する。しかし高カイロミクロン血症患者のなかでも膵炎を起こさない患者もいれば、重症膵炎を繰り返す患者もおり、予測することが現時点では困難である。高カイロミクロン血症は他疾患や薬剤により生じることもある点、一般検査では中性脂肪高値の中に含まれることから診断が困難な点、患者数が稀少である点などから、高カイロミクロン血症と予後の関連は明らかになっていない。

シトステロール血症は常染色体劣性遺伝形式をとる希少遺伝性脂質異常症であり、コレステロールと側鎖の構造が異なるシトステロールなどの植物ステロールが著名に上昇する疾患である。これまで世界的に 100 家系、本邦では 10 数家系程度であると考えられてきたが、本邦においても多数の家系が報告されていること、さらには The Exome Aggregation Consortium (ExAC) コンソーシアムデータにおける原因遺伝子とされる *ABCG5* ないしは *ABCG8* 遺伝子の機能喪失型遺伝子変異の頻度などから推定すると、少なくとも一般人口の 20 万人に 1 人程度存在することが推定され、本邦においても 600 例程度存在す

る可能性があると考えられる。乳児期に特に母乳保育に伴い、著明な高 LDL コレステロール血症 (300mg/dl~900mg/dl) を呈し、ホモ接合体性家族性高コレステロール血症類似の若年性皮膚黄色腫を呈することを契機に診断される例がある他、成人例では、早発性冠動脈硬化症を契機に診断される例、また家族性高コレステロール血症が疑われるが、食事療法が著効することから診断に至るケースがある。家族性高コレステロール血症や脳腱黄色腫症との鑑別診断のためには、遺伝子解析が必要である。

脳腱黄色腫症は *CYP27A1* 遺伝子変異を原因とする常染色体劣性の遺伝性疾患である。*CYP27A1* 遺伝子は 27-水酸化酵素をコードしており、脳腱黄色腫症患者では本酵素活性が著しく低下し、その結果、血清コレスタノールが上昇し、脳、脊髄、腱、水晶体、血管などの全身臓器にコレスタノールが沈着することにより、様々な臓器障害をきたす。ExAC (The Exome Aggregation Consortium) のデータベースを用いた *CYP27A1* 遺伝子変異の検討による本症の頻度は、東アジア人で 64,267~64,712 人に 1 人と推測され、本邦の潜在的な患者数は 1,000 人以上である可能性がある。家族性高コレステロール血症とシトステロール血症は、腱黄色腫と血清コレスタノール高値を呈するため、脳腱黄色腫症の重要な鑑別疾患である。ただし、脳腱黄色腫症では、家族性高コレステロール血症やシトステロール血症のような著明な高 LDL コレステロール血症を呈する事はなく、神経・精神症状、胆汁うっ滞、慢性の下痢、白内障、骨粗鬆症などの症状を認める場合、脳腱黄色腫症が強く疑われる。

2. 研究の目的

本研究は厚生労働省難治性疾患研究事業の中の原発性高脂血症調査研究班の調査研究の一環として、我が国の原発性高脂血症のうち、とくに FH (ホモ・ヘテロ接合体含む)、家族性Ⅲ型高脂血症、高カイロミクロン血症、シトステロール血症、脳腱黄色腫症患者の病態および治療実態の調査を行う。その後前向きに各種イベントの発生および死亡を追跡することにより、上記疾患患者におけるイベント発生率・死亡率を明らかにし、予後改善への貢献、診療ガイドラインの改訂を目的とする。

3. 研究デザイン

本研究は、全国の国公立病院、大学病院関連施設および日本動脈硬化学会の会員が所属する医療機関に研究期間中に来院した原発性高脂血症患者を登録する前向きコホート研究である。

4. 研究対象者

脂質異常症患者のうち、以下に示す選択基準 (原発性高脂血症の診断基準) に合致するもの

4.1. 選択基準

下記の疾患について、医師に診断された患者

- ① FH ホモ接合体
- ② FH ヘテロ
- ③ 家族性Ⅲ型高脂血症
- ④ 高カイロミクロン血症
- ⑤ シトステロール血症
- ⑥ 脳腱黄色腫症

4.2. 除外基準

なし

4.3. サンプルサイズ

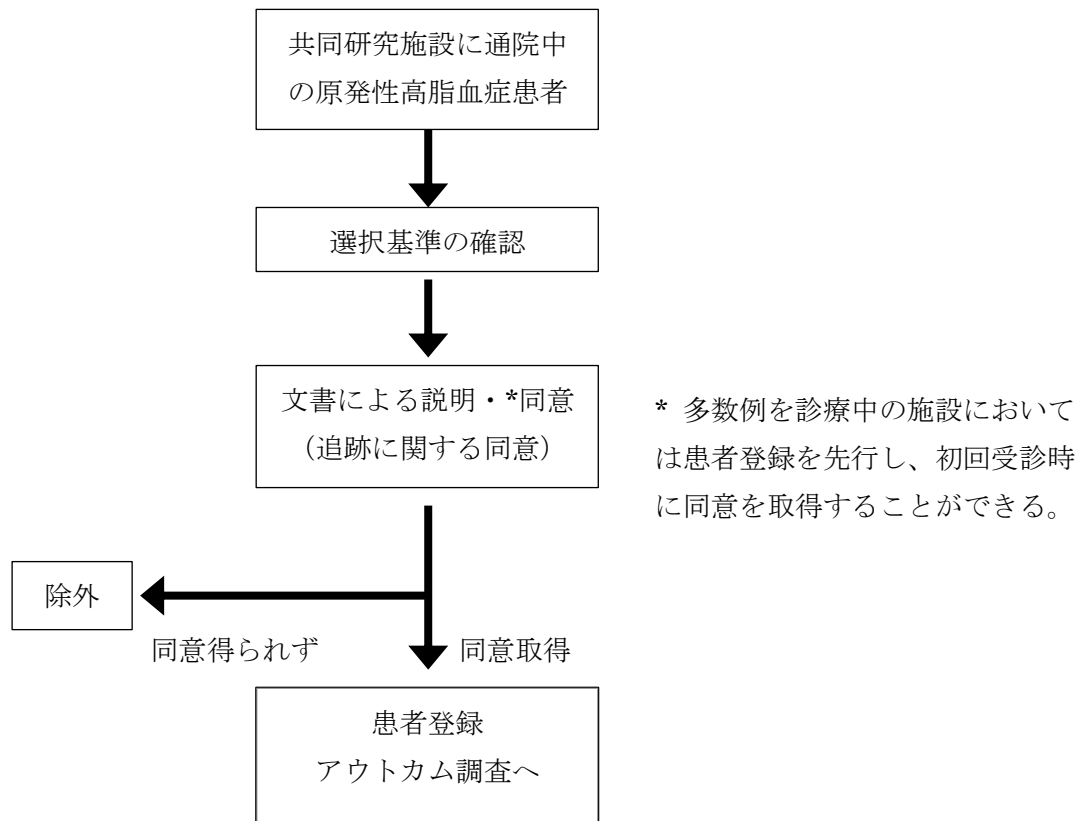
本研究が対象としている FH ホモ接合体、家族性 III 型高脂血症、高カイロミクロン血症、シトステロール血症、脳腱黄色腫症は非常にまれな疾患であり、アウトカムを心疾患の発症とした解析は十分なパワーがない。本研究では研究協力施設の患者全例を登録することとしている。

5. 対象患者の登録方法

5.1. 登録手順

本研究の参加に同意した各研究協力施設は、それぞれの施設の倫理委員会承認後、患者登録を開始する。協力施設が独自の倫理委員会を有しない場合は、所属長の許可を得る。また、各研究協力施設の担当者は、本研究への参加について研究対象者から文書による同意を取得できた患者を登録する。(図 1 参照)

図 1. 患者の登録のシエーマ



6. 観察・測定項目と方法

6.1. ベースライン調査

1) 測定項目

診療録より病歴書、血液検査（末梢血、生化学）、X線検査、生理学検査（心電図、PWV・ABI検査、頸動脈超音波検査、心臓超音波検査）を収集する。

○患者特性情報

患者イニシャル（登録施設外は閲覧できない）、生年月日、性別

○診療情報

- ・ 追跡同意取得の有無・年月日
- ・ 患者特性：身長、体重、ウエスト周囲径、血圧
- ・ 特徴的身体所見：アキレス腱肥厚、その他の腱黄色腫、結節性黄色腫、扁平黄色腫、手掌線状黄色腫、発疹性黄色腫、角膜輪など
- ・ 登録時血液検査データ：検査日、採血条件、総コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド、LDL コレステロール（総コレステロールがない場合のみ）、血糖値、インスリン、BUN、クレアチニン、GOT (AST)、（以降はデータがあれば入力）GPT (ALT)、 γ -GTP、アルブミン、HbA1c、ヘモグロビン、アミラーゼ、膵型アミラーゼ、リパーゼ、尿酸、apoB、apoC-II、apoC-III、apoE、apoA-I、apoA-II、Lp(a)、レムナントリポ蛋白コレステロール (RLP-C)、リポ蛋白リパーゼ (LPL)（ヘパリン前後）、血中脂肪酸分画 (EPA、AA、EPA/AA 比)、リポ蛋白分画 HPLC 法 (HDL、LDL、IDL、VLDL、Other、その他)、白血球、赤血球、Ht、Plt、総ビリルビン、直接ビリルビン、TSH、free T3、free T4、シトステロール、コレスタノール、ラソステロール、カンペステロール
- ・ 生理学的検査：PWV、ABI 検査値、12 誘導心電図異常の有無、頸動脈エコーでの狭窄の有無、心エコーでの弁膜症有無、脳 MRI、脊髄 MRI、脳波、神経伝導速度検査、骨密度検査
- ・ 家族歴：血族結婚の有無、2 親等以内の家族歴（若年性冠動脈疾患・家族性高コレステロール血症・高中性脂肪血症）
- ・ 合併症：耐糖能障害、糖尿病（病型）、慢性腎臓病 (CKD)、末梢動脈疾患 (PAD)、冠動脈疾患（発症年齢、治療内容）、高血圧症、脳梗塞・TIA・脳出血、大動脈弁狭窄症、大動脈弁上狭窄、胸・腹部大動脈瘤、甲状腺機能低下症、急性膵炎、肝腫大、脾腫、血液疾患、自己免疫疾患、白内障、慢性の下痢、骨粗鬆症、新生児～乳児期の遷延性黄疸・胆汁うっ滞、神経症状、関節炎、出血傾向
- ・ 現在の投薬・治療状況：降圧薬、経口糖尿病薬、糖尿病注射薬、抗血小板薬・抗凝固薬、脂質異常症治療薬の種類と用量および開始時期、LDL アフェレーシスの有無と開始時期および施行頻度
- ・ 生活習慣：喫煙・飲酒・運動習慣、栄養士による栄養指導の有無
- ・ 診断的検査：LDL-R 遺伝子変異、PCSK9 遺伝子変異、ARH 遺伝子変異、その他の遺伝子変異、アポ E 遺伝型、アポ E 表現型（その他の遺伝子検査）、シトステロール血症遺伝子変異 (ABCG5、ABCG8)、脳腱黄色腫症遺伝子変異、リポ蛋白電気泳動パターン、アキレス腱軟線撮影でのアキレス腱厚

2) 登録方法

患者データの登録は、国立循環器病研究センターに設置された Electronic Data Capture システム (以下、EDC) の一つである Research Electronic Data Capture (REDCap) を用いる。REDCap は、米国で NIH の援助によりヴァンダービルト大学が開発し、アカデミアを中心に世界で広く使われているデータ管理システムである。各研究協力施設の医師は、本研究に該当する患者が来院した際に、患者を登録し、ベースライン調査項目を入力する。EDC 上には氏名、住所など個人を特定する情報は含めず、研究内で割り当てられた ID 番号を用いる。患者の氏名、住所および家族などの連絡先といった個人情報各研究協力施設の個人情報担当者が厳重に保管する。

6.2. 追跡調査

1) 測定項目

登録終了後、1 年毎に追跡調査を行う。

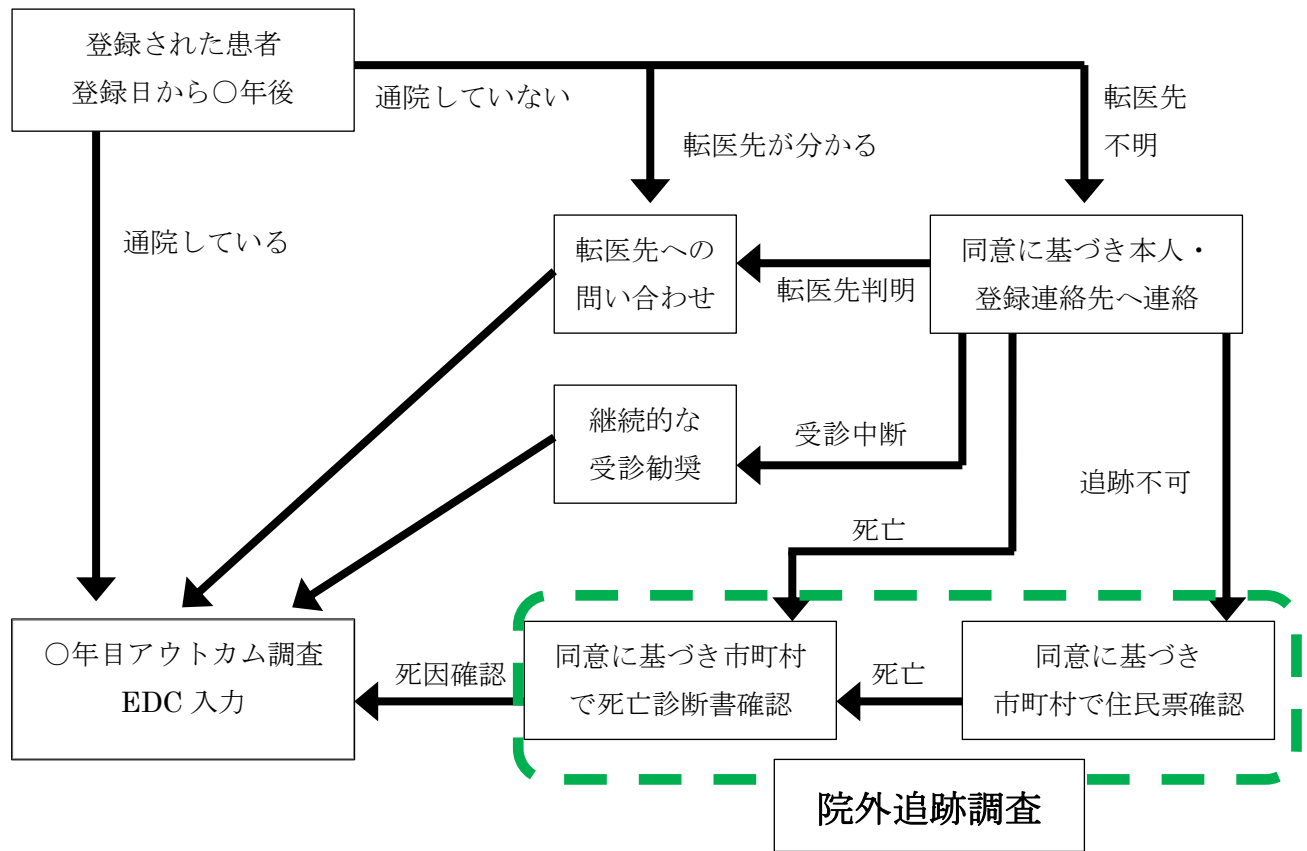
- ・ 追跡同意取得の有無・年月日 (ベースライン調査時に取得できていなかった場合)
- ・ 冠動脈疾患の発症 (急性心筋梗塞、狭心症) とその発症年月日・入院年月日とその関連項目 (発症時の症状、心電図変化の発症、心筋逸脱酵素上昇の発症、経皮的冠動脈インターベンションの発症、経皮的冠動脈血栓溶解療法の発症、冠動脈バイパス術の発症、冠動脈 CT/MRI 検査の発症)
- ・ 脳血管疾患の発症 (脳梗塞・脳出血) とその発症年月日・入院年月日とその関連項目 (発症時の神経症状、画像検査の発症とその所見)
- ・ その他の疾患の発症: 心房細動の発症、塞栓源の発症、大動脈弁狭窄症および閉鎖不全症・大動脈弁上狭窄の発症、僧房弁狭窄・三尖弁狭窄および閉鎖不全症の発症、大動脈瘤の発症、末梢血管疾患の発症、急性膵炎の発症、その他の心血管死の有無、心血管死以外の死亡の有無

2) 追跡方法

各協力施設の担当者は、登録終了後 1 年毎にイベント発症および死亡の有無を報告する。イベント調査時に通院していない患者は、本人または登録時に本人以外の連絡先として申請されている家族に郵送、または電話にて問い合わせる。本研究参加施設以外の医療機関に転院していた場合は、各協力施設担当者が、該当する医療機関にイベント発症の有無および発症時の状況を問い合わせる。

各協力施設で追跡不可能な場合は、各協力施設から全体の個人情報担当者に報告する。研究者は定期的に (4 年に 1 度) 患者や登録時に本人以外の連絡先として申請されている家族に直接連絡を取るか、もしくは、医療機関や公的機関 (保健所、都道府県・市町村等) に問い合わせ、診療・介護・転出入・死亡等に関する情報について一定の請求手続き (閲覧、転記、写しの交付等: 例. 住民票請求、死亡票請求) を経てアウトカムを把握する。追跡手続きについては研究参加時に説明の上で同意を取得する。(図 2 参照)

図 2. 患者の追跡方法



6.3. 既存データの利用

研究協力施設のうち、家族性高コレステロール血症に対する脂質低下療法の有効性および安全性に関する調査（FAME 試験）（UMIN 試験 ID：UMIN000003211）に参加した施設は、本研究に対する同意を再取得後、FAME 試験のデータを活用し、FAME 試験に参加した症例の臨床情報は FAME 試験データにて測定されていない項目についてはカルテ情報を閲覧し、登録できる。FAME 試験の各研究協力施設のデータは、各研究協力施設からの依頼により FAME 試験事務局から国立循環器病研究センター循環器病統合情報センター内データセンターに CD-R、または USB にて郵送される。

上記試験以外にも、同研究班において、すでに患者の診療情報を整理している施設があることが予測される。その場合は、整理した患者の情報を本研究に登録することとする。その際は、担当医師が REDCap に登録するか、あるいは REDCap に登録する項目を CD-R、または USB にて収集し、データマネジメント担当者が REDCap に情報を入力する。基本的にデータは REDCap にて収集されるが、協力施設にて EDC にて患者データを登録することが難しい場合は、データセンターがある国立循環器病研究センター循環器病統合情報センターに郵送してもらおうが、その際は追跡サービスを用いるとともに、データ授受についての記録をとる。

7. 評価項目

1) 主要評価項目

心血管および脳血管イベント、急性膵炎

(疾患の定義は添付の表「エンドポイント登録疾患」参照)

2) 副次的評価項目

全死亡

8. 調査実施期間

1) 研究実施期間

承認後 ～ 2020年3月31日

2) 対象者の登録・追跡期間

登録期間： 承認後 ～ 2020年3月31日

追跡期間： 登録後5年間

9. 解析の概要

1) 原発性高脂血症患者の特性を記述する

・性別、年齢、血清コレステロール (TC, HDL-C, LDL-C)、合併症の割合

2) 主要評価項目を冠動脈疾患の発症とした原発性高脂血症の生存時間を記述する

・FH ホモ接合体、FH ヘテロ接合体、家族性 III 型高脂血症、高カイロミクロン血症、シトステロール血症、脳腱黄色腫症患者の Kaplan-Meier 曲線の作成

3) イベントの発症と関連する要因の探索的検討 (Cox 回帰モデル)

・[各患者群において] 血清コレステロールと冠動脈疾患の発症との関連

・[各患者群において] 血清コレステロールと脳卒中の発症との関連

・[高カイロミクロン血症患者において] 飲酒と膵炎発症との関連

10. 研究実施計画書の変更、および改訂

研究計画を変更にあたっては、倫理委員会に改めて申請し承認を得る。

11. 倫理的事項

11.1. 遵守すべき倫理指針

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成29年2月28日一部改正)に準拠して実施する。本研究は、研究主体である自治医科大学の倫理委員会とデータの収集・管理をする国立循環器病研究センターの倫理委員会の承認を得て実施する。本研究の参加に同意した各研究協力施設は、それぞれの施設の倫理委員会にて承認を受けることを基本とするが、研究協力施設が独自の倫理委員会を有しない場合は、所属長の許可を得る。

11.2. 研究に参加することによる利益と起こりうる不利益

観察研究であり、対象者にとっての直接的な利益、不利益はない。また、本研究の参加による謝礼はない。しかしながら、今後、本研究の成果により、同様の疾患に対する管理がより効果的に行われ、将来的に対象疾患患者への利益が生じる可能性がある。

11.3. 研究協力の任意性及び撤回の自由

研究対象者は、不利益を受けることなく自由意思で研究への参加・不参加を選択することができる。また、参加の同意後どの時点でも、理由の如何を問わず参加の意思表示を撤回することができる。研究対象者から同意の撤回、試料・情報の使用中止の申し出があった場合には、EDC システム内当該データの削除により試料・情報を廃棄し、以降は研究に使用しない。ただし、すでに匿名化された状態で入力データベースから抽出され、分析に用いられたデータについては、技術的に不可能なため破棄しない。

11.4. 説明と同意

1) 研究開始時に登録し、前向きに追跡する患者

説明同意文書を用いて、文書による同意を得る

2) 診療録を過去にさかのぼり、登録する患者（FAME 試験参加患者を含む）

同意はとらないが、拒否の機会を提供する。研究の説明についてはホームページおよび、研究内容と拒否できることを明記したポスターを研究協力施設に掲示する。（一度に多くの患者が登録されるために、登録前に患者に説明することが困難であるため）

※ただし、過去にさかのぼって登録した患者も、前向きにイベントを追跡する際には、改めて説明文書を用いて説明し、文書による同意を得る。

3) 未成年者の場合

親権者を代諾者として説明と同意を得る。ただし、16 歳以上の患者の場合は、代諾者とともに本人の承諾も得る。同意得るための手続きは、上記 11.4. 1), 2) に準拠する。

12. データの管理と個人情報保護

12.1. 匿名化

ベースライン調査およびアウトカム調査は、国立循環器病研究センターに設置されたサーバー上に構築された EDC システムを用いて実施される。研究対象者の背景情報、臨床情報は各研究協力施設の研究担当医が暗号化通信によるインターネット経由で入力する。EDC には、氏名、住所といった容易に個人を特定できる情報は含まない。

各研究協力施設にそれぞれ「個人情報管理者」を研究担当医と別に定め、本研究における ID 番号（REDCap にて自動発番）と氏名、カルテ番号の対応表を適切に管理する。

EDC システムへの入力漏れやアウトカム調査票入力漏れがみられた場合には、国立循環器病研究センター内データセンターより各共同研究施設の「個人情報管理者」へ当該患者の ID 番号と必要入力項目の連絡を行い、「個人情報管理者」から「担当医」へ入力を促す。この方法により、共同研究施設のいかなる研究者、データマネジメント担当者も、個人情報と診療情報を同時に得ることがなく、データからの個人の特定はなしえない。

12.2. 試料・情報の管理方法

対象者を見分けるための ID 番号と個人を結びつける対応表は、各研究協力施設の個人情報管理者のみが保有する。FAME 試験参加者については、本研究の ID 番号と FAME 試験用患者 ID と個人の対応表を作成、管理する。

センターの症例の対応表は、センターの規程に基づき、解析開始前およびデータセンター（循環器病統合情報センター内）に送る前には研究等個人情報管理室へ提出する。それまでは病態代謝部 部長 斯波真理子の責任の下、病態代謝部の鍵のかかる場所に保管する。ただし、追跡調査を開始し、患者の追跡が協力対象施設において不可能な場合は、追跡できない対象者の氏名、連絡先を中央の個人情報管理室（国立循環器病研究センター内に設置予定）に送り、追跡をする。各研究協力施設の個人情報管理者は、研究対象者の氏名、住所、対応表を施錠されたキャビネットに適切に保管・管理する。また、中央の個人情報管理室は、追跡のために閲覧、転記、写しの交付などを行った試料・情報（住民票など）またはその転記物については、研究中は鍵がかかる場所に保管する。

12.3. 外部の機関との試料・情報の授受

- ・外部の機関へ試料・情報の提供を行うことの有無： 有 無
- ・外部の機関から試料・情報の提供を受けることの有無： 有 無

[外部の機関へ試料・情報の提供を行う場合]

- ・提供先の機関及び当該提供に係る責任者

提供先機関の名称：国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部

研究責任者の氏名：斯波真理子

- ・提供する情報

情報：ベースラインに提供を受ける情報は 6. 観察・測定項目と方法 6.1. ベースライン調査 (6 ページ)、その後の追跡により提供を受ける情報は、6.2. 追跡調査 1) 測定項目 (7 ページ) 参照

- ・提供方法：電子的配信

[外部の機関から試料・情報の提供を受ける場合]

- ・提供元の機関及び当該提供に係る責任者

本研究は多施設共同研究である。参加施設、および各施設の責任医師は 16. 研究組織 (2) 共同研究者 B. 研究遂行 (13 ページ) に記載された共同研究者を中心に、日本動脈硬化学会に所属する医師を対象に、研究参加を呼びかけるものである。

- ・提供元機関における試料・情報の取得の経緯と外部提供への同意等について確認する方法

提供元となる各施設において、情報管理と第三者提供に関する規程が整備されていること、各研究協力施設の長から本研究への提供についての許可が得られていること、同意書・対応表の管理・提供記録の保存が適切になされていることについて確認する。また、学術研究目的で外部機関（国循環器病データセンター）へ情報を提供することについて、説明同意書に記載することとする。（一部、既存試料の利用により説明同意書を取得できない場合はオプトアウト文書に記載する）

・提供を受ける情報

- 情報：ベースラインに提供を受ける情報は 6. 観察・測定項目と方法 6.1. ベースライン調査 (6 ページ)、その後の追跡により提供を受ける情報は、6.2. 追跡調査 1) 測定項目 (7 ページ) 参照

12.4. 試料・情報の保存期間

「国立循環器病研究センターにおける研究活動の不正行為への対応等に関する細則」第 9 条第 2 項に基づき、下記のとおり試料・情報を保存する。

- ・研究情報の保存期間は、論文発表後 10 年間とする。
- ・研究試料は本センターでは取り扱うことはない。

その後、国立循環器病研究センターのサーバー内に保存されたデータの削除を行う。

(試料・情報の授受がある時)

情報の授受の記録に関しては、研究終了報告日から 5 年を経過した日まで、保管管理者は循環器病統合情報センター センター長 宮本恵宏の責任の下、循環器病統合情報センター内の鍵のかかる場所で保管する。

12.5. 試料・情報の二次利用

本研究で得られた試料・情報を、将来、本研究計画書に記載された研究目的を超えて使用する可能性がある。日本動脈硬化学会では、2015 年より脂質異常症患者を対象として予後を明らかにすることを目的とした「動脈硬化性疾患実態調査 (JAS Cohort Study)」が実施されており、本研究と連携し進めている。その中で、原発性脂質異常症患者と原発性でない患者との比較を行う可能性がある。その場合は、研究終了後 5 年後までに、研究計画の変更について倫理委員会に改めて申請し承認を得る。

13. 期待される成果・医学的意義

日本における原発性高脂血症の病態および予後についてのエビデンスはない。本研究において、原発性高脂血症の病態や治療実態を記述することにより、日本における FH の自然史、診療の現状を把握することが可能である。本研究は、原発性高脂血症の患者の予後や診療実態を把握することにより、原発性高脂血症患者に対する診療や医療政策に関する基礎的な情報を得ることができ、診療ガイドラインの作成、重症度分類の作成、ひいては当該疾患の診療の質の向上や患者の予後改善に貢献に寄与する。

14. 研究結果の公表

本研究により得られた情報は、学会発表や学術雑誌に投稿掲載することにより公表する。この場合、被験者の機密保護に配慮する。

15. 研究資金及び利益相反

本研究は厚生労働科学研究/難治性疾患克服研究 原発性高脂血症に関する調査研究 (11-64) 事業 (主任研究者 石橋俊) の研究目的に沿った調査であり、その研究費を使用する。本研究の主任研究

者および共同研究者において、本研究の計画・実施・報告において試験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はない。また研究の実施が被験者の権利・利益を損ねることはない。将来研究結果に基づく成果が得られ知的財産が生じた場合には、その権利は研究者に属する。研究者が、本研究の完成によって得られる企業からの寄付金等の経済的利益（特許によるものを除く）はない。

16. 研究組織

(1) 統括責任者

国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部 部長 斯波 真理子

(2) 共同研究者

A. Web システム (REDCap) 管理、中央個人情報管理、追跡業務

国立循環器病研究センター 循環器病統合情報センター センター長 宮本 恵宏

国立循環器病研究センター 予防医学・疫学情報部 室長 竹上 未紗

B. 研究遂行

帝京大学 臨床研究センター センター長 寺本 民生

りんくう総合医療センター 病院長 山下 静也

りんくう総合医療センター 循環器内科 部長 増田 大作

大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科 講師 小関 正博

帝京大学医学部 内科学講座 総合内科 教授 木下 誠

東邦大学医療センター佐倉病院 臨床検査医学 教授 武城 英明

国立長寿医療研究センター 副院長 荒井 秀典

名古屋大学医学部保健学科 健康発達看護学 教授 林 登志雄

筑波大学医学医療系 代謝学 教授 島野 仁

筑波大学医学医療系 代謝学 准教授 鈴木 浩明

防衛医科大学校 抗加齢血管内科 教授 池脇 克則

杏林大学 生化学 代謝学 特任准教授 後藤田 貴也

国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部 室長 小倉 正恒

千葉大学大学院 医学系研究科 細胞治療内科学 教授 横手 幸太郎

岩手医科大学 糖尿病・代謝内科 教授 石垣 泰

東京大学医学部 糖尿病・代謝内科 代謝学 助教 岡崎 啓明

東京大学 保健・健康推進本部 助教 岡崎 佐智子

金沢大学大学院 医薬保健学総合研究 代謝学 特任准教授 野原 淳

金沢大学大学院 医薬保健学総合研究 循環器学 准教授 川尻 剛照

金沢大学大学院 医薬保健学総合研究 代謝学 助教 多田 隼人

日本医科大学 内分泌・糖尿病代謝学 助教 稲垣 恭子

自治医科大学 内分泌代謝科 教授 石橋 俊

自治医科大学 内分泌代謝科 病院助教 倉科 智行

自治医科大学 内分泌代謝科 講師 高橋 学

香川大学医学部 循環器・腎臓・脳卒中内科 教授 南野 哲男

中部大学 応用生物学部生物機能開発研究所	特任教授	横山 信治
帝京大学医学部 内科学講座	主任教授	塚本 和久
昭和大学医学部 小児科学講座	准教授	土橋 一重
信州大学医学部 第3内科	教授	関島 良樹
山形大学医学部 第3内科	講師	小山 信吾
京都大学医学部 循環器内科学	准教授	尾野 亘
順天堂大学医学部 臨床検査医学	教授	三井田 孝
順天堂大学医学部 循環器内科学	教授	代田 浩之
熊本大学 小児科学	教授	中村 公俊

(3) 研究協力者

国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部	室長	堀 美香
国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部	上級研究員	松木 恒太
国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部	流動研究員	山本 雅
順天堂大学医学部 臨床検査医学	准教授	平山 哲
千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学講座	助教	石川 耕
千葉大学 未来開拓センター	特任准教授	黒田 正幸
東邦大学医療センター佐倉病院 臨床検査部	技師長補佐	村野 武義
岡山大学病院 腎臓・糖尿病・内分泌内科	助教	中司 敦子
岡山大学病院 腎臓・糖尿病・内分泌内科	教授	和田 淳
北里大学病院 腎臓内科	教授	竹内 康雄
信州大学 内科学第三教室	講師	中村 勝哉
順天堂大学医学部 循環器内科学	准教授	大村 寛敏

(4) 研究協力施設（参加予定）

全国の大学病院関連施設、日本動脈硬化学会会員が所属する医療機関およびその他の協力可能施設のうち、登録該当疾患の患者の診療をしており、かつ本調査の参加の同意が得られた施設で研究を実施する。

(5) 原発性脂質異常症の予後実態調査

事務局（DOT ワールド株式会社内）

〒105-0021

東京都港区東新橋 2-14-1 NBF コモディオ汐留 4F

TEL : 03-3433-6166

FAX : 03-3433-6188

17. 文献

- (1) Harada-Shiba M, Arai H, Okamura T et al : Multicenter Study to Determine the Diagnosis Criteria of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Japan. *J Atheroscler Thromb* 19: 1019-1026, 2012
- (2) Gotoda T, et al : Diagnosis and management of type I and type V hyperlipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb* 19: 1-12, 2012
- (3) 厚生省特定疾患原発性高脂血症調査研究班昭和 62 年度報告 「家族性Ⅲ型高脂血症診断基準」