

国立循環器病研究センター倫理委員会(第241回)議事要旨

日 時：平成28年1月29日(金) 10:05～11:50

場 所：国立循環器病研究センター 特別会議室

出席者：田邊委員長、瀬戸山委員、島岡委員、宮武委員、森田委員、望月委員、
伊藤委員、北風委員、宮里委員、鎌倉委員、中川委員、中谷委員

○迅速審査課題判定報告①

以下の課題は、観察研究等研究対象者に最小限の危険を超える危険を含まない研究計画等であり、いずれも問題はないため、承認とした。

- 1) 長時間記録腕時計型脈波モニタリング機器を用いた不整脈判定のための臨床研究
(研究計画の変更) 申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾
- 2) 糖尿病治療に関連した重症低血糖の調査研究
申請者：動脈硬化・糖尿病内医長 岸本 一郎
- 3) 心内膜心筋生検組織を用い拡張型心筋症における炎症細胞浸潤の意義を検討する
多施設レジストリ研究(研究計画の変更) 申請者：心不全科医長 菅野 康夫
- 4) 健康啓発イベントにおける簡易血糖、迅速HbA1c測定による耐糖能異常の評価
(研究計画の変更) 申請者：糖尿病・代謝内科医長 岸本 一郎
- 5) 本邦における脳卒中を含めた循環器疾患の疾病負担に関する研究—ナショナルデータベースを用いた横断・縦断解析
申請者：予防健診部長 宮本 恵宏
- 6) 胎児エコーによる出生後に動脈管依存性血行動態を呈するファロー四徴の後方視的
研究 申請者：小児循環器集中治療室医長 黒寄 健一
- 7) 大腿静脈穿刺の工夫 -下肢末梢動脈造影の静脈相ガイドによる透視下大腿静脈穿刺の
有効性について-の後方視的研究 申請者：小児循環器部医師 北野 正尚
- 8) 平成28年1月現在「脳死判定医」の倫理委員会承認申請
申請者：脳神経外科部長 高橋 淳
- 9) 「脳死とされうる状態」の判定における院内手順変更に関する審議・承認願
申請者：脳神経外科部長 高橋 淳
- 10) インフォームドコンセントの医療者への負荷の実態に関する検討《IC study》
申請者：循環器病リハビリテーション部長 後藤 葉一
- 11) IMPACTモデルを用いた循環器疾患死亡率の変化の分析
申請者：循環器病統合情報センターデータ統合室長 中村 文明

- 12) 一般日本人労働者を対象とした心血管疾患リスクの抽出法の確立とその応用
申請者：臨床研究部長 北風 政史
- 13) デバイス植え込み患者の外来看護相談に関する後ろ向き観察研究
申請者：看護部外来看護師 寺崎 経子
- 14) 日本における急性心筋梗塞患者の治療および予後の実態調査（JAMIR 前向き研究）
（研究計画の変更） 申請者：心臓血管内科部門長 安田 聡
- 15) 妊娠高血圧症候群の遺伝的背景に関する研究
申請者：周産期・婦人科医長 根木 玲子
- 16) 脳卒中関連病棟に勤務する看護師が重要視している項目に対する現状調査
申請者：看護部9階東病棟看護師 藤原 久江

○迅速審査課題判定報告②（軽微な変更）

以下の課題は、研究者の交替等による軽微な研究計画の変更等であり、いずれも問題はないため、予備調査担当委員の判定により承認とした旨の報告。

- 17) 近赤外線分光法を用いた脳血流の定量測定に関する研究（研究計画の変更）
申請者：手術部長 大西 佳彦
- 18) 関西を中心とした多施設による心房細動アブレーションの前向き及び後ろ向きレジストリー（研究計画の変更）
申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾
- 19) 大血管外科周術期におけるフィブリノゲン値の変動が輸血量ならびに患者予後に与える影響（多施設共同前向き観察研究）（研究計画の変更）
申請者：輸血管理室医長 宮田 茂樹
- 20) 時間分解分光法を用いた脳組織酸素飽和度の体位による変化の研究（研究計画の変更）
申請者：手術部長 大西 佳彦
- 21) 胸部下行大動脈瘤・胸腹部大動脈瘤手術における運動誘発電位および脳脊髄液ドレナージの有効性に関する研究（研究計画の変更）
申請者：手術部長 大西 佳彦
- 22) 植込型補助人工心臓退院プログラムに関する後ろ向き観察研究（研究計画の変更）
申請者：看護部8階西病棟看護師 小西 伸明
- 23) 肺高血圧症・遺伝性出血性血管拡張症等の病因解明のための遺伝子解析（研究計画の変更）
申請者：分子生物学部長 森崎 隆幸
- 24) マルファン症候群等類縁動脈疾患の病因解明のための遺伝子解析（研究計画の変更）
申請者：分子生物学部長 森崎 隆幸
- 25) 非侵襲型グルコースセンサーを用いた血糖値および血糖変動パターン推定に関する探索的臨床研究（研究計画の変更）

申請者：糖尿病・代謝内科医長 岸本 一郎

26) 植込型非拍動流型左室補助人工心臓装着症例における後天性 von Willebrand 症候群診断に関する後ろ向き観察研究（研究計画の変更）

申請者：移植部門長 中谷 武嗣

27) タクロリムス代謝酵素 CYP3A5 の遺伝子多型解析による心臓移植後患者の個別化免疫抑制療法確立（研究計画の変更）

申請者：薬剤部薬剤師 松田 紗知

28) 血栓性微小血管症の遺伝的背景に関する研究（研究計画の変更）

申請者：分子病態部長 小亀 浩市

29) 日本における急性心筋梗塞患者の治療および予後の実態調査（研究計画の変更）

申請者：心臓血管内科部門長 安田 聡

30) HDL の質的異常が糖尿病血管合併症にもたらす影響に関する研究（研究計画の変更）

申請者：動脈硬化・糖尿病内科医長 槇野 久士

31) 心不全患者の予後予測における呼吸機能検査の有用性（研究計画の変更）

申請者：心不全科医長 神崎 秀明

32) 高尿酸血症を合併する慢性心不全患者を対象とした尿酸降下薬フェブキソスタットの効果に関する多施設共同ランダム化比較試験（LEAF-CHF study）（研究計画の変更）

申請者：心臓血管内科部長 安斉 俊久

○他の共同研究期間で発生した重篤な有害事象に関する報告書

1) 心筋梗塞患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果に関する研究-II
申請者：心臓血管内科部門長 安田 聡

事象内容：日本医科大学附属病院での事象ですが、2014年8/23早朝に胸部圧迫感で他院救急外来に受診。経過観察していたところ、吐気、胸部不快感が出現し、ECGでST上昇認め救急搬送。集中治療室入室後、アスピリン、プラスグレルを内服し緊急カテ。CAGで#7に100%閉塞を認め、POBA後PCI施行。再灌流し0%、TIMI3で終了した。LV破裂の所見はない。胸部症状は改善傾向がみられるがECG変化が残存したままであり再度CAGを行うこととなった。

審議結果：Spasmの関与も否定できないが症状改善後もST上昇が残存しており原因は不明。本試験薬剤の関与は否定できないため、今後は注意深く本試験を行う必要があると考えられる。

2) 心筋梗塞患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果に関する研究-II
申請者：心臓血管内科部門長 安田 聡

事象内容：聖マリアンナ医科大学での事象ですが、2014年9月3日急性心筋梗塞発症、緊急カテ及びPCIし、試験に参加。入院での管理を行い、9/18に予定どおり退院されるが、10/13右半身運動知覚障害が出現したため、頭部CTにて左視床出血を認め、入院。冠動脈ステント留置後に2種類の抗血小板薬を内服中であった。高血圧の既往はある。

審議結果：研究に参加後に脳出血を引き起こし高血圧症ではあるが、十分に治療された上での発症であり、因果関係は否定できない、注意深く研究を続行する必要がありますとされています。

3) 心筋梗塞患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果に関する研究-II
申請者：心臓血管内科部門長 安田 聡

事象内容：湘南鎌倉総合病院での事象で、2014年9月27日午後、急に心窩部痛があり、鈍痛で胃痛あるため外来受診。検査データにて肝機能データの上昇をみとめエコー所見から胆嚢炎疑いありで入院。内視鏡的逆行性胆管膵管造影を施行し、胆管閉塞、急性胆嚢炎と診断。

審議結果：本試験薬剤との因果関係は完全には否定できないため、注意深く本試験を続ける必要があると思われる。

4) 心筋梗塞患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果に関する研究-II
申請者：心臓血管内科部門長 安田 聡

事象内容：日本医科大学武蔵小杉病院での事象で、2014年9月に急性心筋梗塞発症にてPCI施行し当試験開始。試験薬投与。約2カ月後CRP上昇あり(8.77)、胸部レントゲン上右下肺野に胸水を認めた為、胸部CT施行。胸部CT上、胸膜炎疑いにて精査加療が必要と判断され、入院し軽快。

審議結果：因果関係は完全に否定できないが、その可能性は少ないものと考えられる。

5) 心筋梗塞患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果に関する研究-II
申請者：心臓血管内科部門長 安田 聡

事象内容：野崎徳洲会病院での事象ですが、2014年2/24に急性心筋梗塞発症し、本研究に組み入れ後4日後に腎動脈狭窄が発症し、ステント治療が行われた。

審議結果：本薬剤との因果関係は完全には否定できないが、腎狭窄は数カ月一数年単位で生じるため、腎動脈狭窄が本試験薬剤の作用である可能性は極めて低いと考えられる。

6) 心筋梗塞患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果に関する研究-II
申請者：心臓血管内科部門長 安田 聡

事象内容：大阪府立急性期総合医療センターでの事象ですが、2013年6/22に急性心筋梗塞発症後、冠動脈インターベンションにより、血行再建後、6/23に本試験に組み込まれ、7月7日に感染性心内膜炎を発症し抗生剤（ゲンタシン・スルバシリン）を開始し、白血球数2500を認めたが、感染症治療を優先し、慎重に経過観察を行いながら、抗生剤投与を継続した。

審議結果：因果関係は否定できず、極めて注意深く本試験を続けるべきとされています。

7) 心筋梗塞患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果に関する研究-II 申請者：心臓血管内科部門長 安田 聡

事象内容：昭和大学病院での事象ですが、2013年11/5急性心筋梗塞発症し、緊急カテ&PSI施行。試験薬投与開始。11/10トイレから帰室時8秒間の洞停止による失神出現。脳CTに異常なく、洞不全症候群と判断し、ペースメーカー植込みとなる。

審議結果：因果関係は否定できず、注意深い観察が試験続行には必要である

8～9) 心筋梗塞患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果に関する研究-II 申請者：心臓血管内科部門長 安田 聡

事象内容：大阪府立急性期総合医療センターでの事象ですが、2014年6/25急性心筋梗塞を発症し、PCIにより血行再建後、試験開始（試験薬投与）。6/28CRP高値（10.1）を示し、肺炎の併発を認めたため（ゾシン）を開始。その後、抗生剤（スルバシリン）に変更し、改善を認めたため、抗生剤を中止。7/2に網状赤血球35%（投与前17%）と上昇したが、引き続き経過観察を行い数値は低下。本薬剤の効果から考えて、因果関係はあるものと考えますが、重篤な副作用ではなく、適切に処置されているため、本試験研究継続は可能と考える。

審議結果：因果関係は否定できず、注意深い観察のもとに本試験を続ける必要がある。重篤な副作用ではなく、適切に処置されているため、本試験研究継続は可能と考える。

※1～9を総評として、全体的にエリスロポエチンの治験で血栓症のSAE報告が多いが、イベント発生時の血液検査についての記載がなく、エリスロポエチンとの因果関係が不明。Hb値の変異などのデータがあるといいのでは？検討して下さい。

○重篤な有害事象に関する報告書

10) 睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験

申請者：脳血管内科部長 豊田 一則

報告内容：「睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験」で当センターの事象ですが、2015年12月21日発症の右中大脳動脈の脳梗塞であるが、治験開始後の24時間目の時点で左片麻痺の増悪があり、NIHSS10点から16点になって症状の進行と判断された。しかしながら、頭部CT・MRI検査では頭蓋内出血性病変はなく、閉塞血管の支配領域で梗塞巣の拡大・明瞭化があったことから、脳梗塞急性期の自然経過による症状悪化と判断されている。

審議結果：原疾患の増悪に伴うNIHSSの悪化は脳梗塞例ではよく認められる事象であり、試験薬との因果関係はないと考えられる。

○研究終了報告 4件

1) 腎動脈形成術後の腎機能障害に関与する因子に関する後ろ向き観察研究

申請者：高血圧・腎臓科医長 吉原 史樹

2) 末梢血管疾患による下肢切除術の実態アンケート調査（1次調査）

申請者：血管科（病棟）医長 原田 光一郎

3) 静脈血栓症の危険因子であるプロテインS K196E変異を持つ血漿タンパク質の検出法に関する研究

申請者：分子病態部長 小亀 浩市

4) 非弁膜症性心房細動患者の急性脳梗塞/TIAにおけるリバーロキサバンの投与開始時期に関する観察研究

申請者：副院長 峰松 一夫

○前回条件付承認課題

1) 「急性期ラクナ梗塞に対する新たな病態解明」に関する研究

申請者：脳血管内科医長 横田 千晶

審議結果：条件成就

- ・患者説明文書P3.「詳細な高次脳機能検査」については、患者さんにはわかりにくいので、「質問紙に答えてもらうような脳機能検査をします」などの説明に変更すること。

概要：急性期ラクナ梗塞の病態解明にある。従来、ラクナ梗塞の急性期病態を病巣による神経線維走行（トラクトグラフィ）の障害をPETによる脳循環代謝に関連づけて解析した研究はない。本研究は、マルチモダリティ、マルチファンクショナル・イメージングに基づいて、急性期ラクナ梗塞の病態を明らかにする、先進的かつ独創的な研究である。本研究成果は、従来の抗血栓療法のみでは改善が見込めなかった急性期ラクナ梗塞の病態を明らかにし、急性期の新たな治療戦略への提言と、慢性期の転帰（機能予後、認知機能）を予測する上で、重要な指標となりえることが期待される。

主な審議内容：前回の条件は成就している。

○通常審査議題

1) 弁置換術後 弁周囲逆流に対する経カテーテル的閉鎖術の安全性を検討する単施設探索的臨床試験

申請者：副院長 小林 順二郎

審議結果：条件付承認

- ・研究計画書並びに患者説明文書に下記のことを反映させること。
 - ・開心術適応がない症例が対象である
 - ・心尖端部アプローチのリスク、方法について、適応外使用であることを十分に説明する。
 - ・報告された合併症
- ※長期の安全性について被験者保護の観点から観察を推奨する（研究として報告する場合は別途観察研究として届け出ること）
- ※心尖端部アプローチの方法について記載がない。通常のカテーテル治療でイメージする大腿アプローチではなく、心尖端部アプローチでは心尖端部に外科的な切開が必要な旨を説明文書に記載すべき。また心尖端部アプローチが好ましい理由についても記載したほうがいい。
- ※対象患者は外科的治療が不可能なことを明記すべき。
- ※外国でも使っているから大丈夫という説明ではなく、患者は手術適応のリスクが高く開心術の適応がないが、この器具は海外での使用経験もあり、手術的脳のない患者に対しても有効な可能性もあるため臨床研究をする。ということを明記する。

概要：弁置換術後に弁周囲逆流があり、それを原因とした心不全もしくは溶血性貧血が内科的に管理困難であるが、開心術での治療リスクが高い患者群に対して、Vascular Plug IIを用いた経カテーテル的閉鎖術の安全性及び有

効性を、単施設、無対照、探索的臨床試験にて評価する。

主な審議内容：

- 弁周囲逆流はなぜ起こるのか？
 - 手術手技によるところもある。弁輪の堅い場所に縫うと外れてくる場合がある。石灰化がある場合も縫い目が漏れてくることがある。
- 具体的なイメージがわからない。
 - 使用方法を説明。円形や三日月形でも複数のデバイスを用いて止めることができる。
- 過去の報告における成功例についての詳細はどうなっているのでしょうか？成功しているのは特殊例ではないのでしょうか？
 - 過去の1例1例について詳しい記載はないが、適応・除外を形態で絞っているということではない。
- 特殊なケースのみで有効だったのではないか？
 - エントリー基準では穴の形は規定されていない。特殊なケースとは考えていない。
- 添付文書で適応がないと明記されているので、侵襲的な印象がある。同意書はこれだけで手術をするのか？
 - 通常の状態に関する同意説明に加えて、手技の説明は本研究の同意説明文書でおこなう。
- 研究の同意説明文書には、心尖部アプローチについての詳しい説明がないので、それを追加すべきでは？また、手技不成功の場合の治療（追加の外科的治療はできないこと）についても説明すべき
 - 記載します。
- 患者の候補はあるのか？
 - 3名はすでに候補があり、逆流の程度も評価済み。
- 手技がうまくいかなかったときはどうするのか？
 - 内科的治療しかない。
- 器具の脱落についての不具合についての記載がない。それについてもリスクとして記載すべきでは、手技中1%程度にあるが、デバイス回収は全例でできている。術後脱落は報告されていないが、デバイス脱落についても記載すべきでは
 - 記載します。
- 観察期間は30日間でいいのか？
 - 研究としては30日だが、その後の追跡は一般臨床でいいのでは？
- 長期予後の研究については、後ろ向き研究として別途倫理委員会の提出が必要です。

2) 非造影剤 MRI 撮像法を用いた不安定動脈硬化巣評価法の剖検心による検証
(研究計画の変更) (継続審議) 申請者：心臓血管内科医長 浅海 泰栄

審議結果：承認

概要：慢性冠動脈疾患患者を対象とし、通常脂質低下療法群（ピタバスタチン1mg/日投与）または積極的脂質低下療法群（ピタバスタチン4mg/日投与）にランダムに割り付け、高用量スタチン投与による心血管イベント発症抑制効果を検討する

主な審議内容：

- ・剖検心はどのように研究で用いられるのか？
→本研究で用いるのは、既に存在する剖検心である

3) 補助循環 (PCPS) システムの酸素ガスブレンダー出口圧測定による人工肺の高流量酸素フラッシュの施行状況の把握とリスク分析

申請者：臨床工学部臨床工学技士 西垣 孝行

審議結果：継続

- ・同意不要の形式 (オプトアウト形式) として研究計画の変更をし、再提出して下さい。
- ・補償保険について、範囲を再確認して下さい。

概要：当センターで導入される PCPS システムを対象に、PCPS システムに設置された酸素ガスブレンダーの出口ポートに圧力計を設置し、酸素ガスブレンダーの出口圧を記録することで、PCPS システムの維持管理中における高流量酸素フラッシュの施行状況と現状のリスクを調査することである。

主な審議内容：

- ・感染のリスクは？
→基本的には清潔操作の必要な部位ではなく、血液が通る部位ではないのでリスクはないと考える。
- ・なぜ医療用ではなく、工業用を用いるのか？
→工業用のほうが、測定精度が高い（医療用の 1/10 まで測定可能）。それ以外の性能は変わらない。（医療用 1mmHg、工業用 0.1mmHg）
- ・変動はどの程度を予測しているのか？
→5-10mmHg の変化を想定している。
- ・どの程度の圧か
→子供は 1mmHg、大人では 5-10mmHg 程度

- ・この装置につけるべき適切な医療機器が存在しないことを明記した方がいい。
- ・補償について。臨床工学技士賠償…は賠償範囲に入るのか？
→補償は無過失でも支払いがある、賠償はミスがあった場合に払う。賠償か、補償かを含め、保険の範囲を再確認してください。
- ・PCPS は緊急性が高く同意を取る時間も惜しいのでは？研究計画の変更を出して同意不要の形で再提出してはいかがでしょうか？
→研究者側としてもそちらのほうが好ましい。実際問題として同意の取得は困難となることが予想される。
→同意取得不要の研究としてはどうか？
- ・同意方法については侵襲・介入のない臨床研究であり、PCPS を使用する際の臨床的状況も踏まえると、同意取得は困難であろう。オプトアウトでも良いと思われる。

4) 薬剤性肝障害患者由来試料を用いた市販医薬品で引き起こされる特定患者に特異的な有害事象の評価に関する研究

申請者: 薬剤部長 栗原 健

審議結果：継続

- ・個別研究として、同意書を作成し、個別同意を取ること。それに伴う研究計画書を変更すること。

概要：薬剤性肝障害を発症した患者由来の試料を用い、実験室レベルで特定患者に認められる特定患者に特異的な薬剤性肝障害の発生を予測できる手法を開発する。

主な審議内容：

- ・バイオバンクは血液を保管してそれを使うという研究だが、本研究は目的が明確になっており、新鮮血を使うという点もバイオバンクの趣旨とは違うため、バイオバンクとは切り離して研究計画として提出したほうがすっきりすると思う。
- ・今回の倫理委員会では、本研究はバイオバンクの包括同意の範疇か、それでも個別同意が必要か？ということが問題点となる。
- ・国立循環器病研究センター全体として、こうした研究もバイオバンクの範疇としていこうという話になっている。総長からの通達もあり、また研究自体も包括同意の範疇と考えられるのでは。
- ・対象の5名については決まっていますか？
→まだ決まっていない。
- ・この問題は、バイオバンクの同意さえあればなんでも行えるのか？という話だ。いくら説明を聞いても納得ができない。
- ・病院の方針として個別同意と切り離れた総括同意としてのバイオバンクの方針があり、

その方針自体を倫理委員会としてどう考えるのかという問題もある。病院全体の方針、あるいは理事長、さらには国からの上意ということであれば、当倫理委員会もそれに沿った形で行う必要があるのかも知れない。

- バイオバンクの包括同意について、個別同意が容易にとれる研究でも、あえてバイオバンクの包括同意のみで進めるべきか？勧めて良いのか？
- まず、本課題については、個別同意を取ってください。今後のバイオバンク全体の方針については、改めて説明を聞く必要があるように思います。

以 上

- 次回の委員会は、平成 28 年 2 月 26 日（金）10 時から開催する。