

国立循環器病研究センター倫理委員会(第 251 回)議事要旨

日 時：平成 28 年 11 月 25 日(金) 10:05～12:10

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、宮武委員、仲野委員、瀬戸山委員、森田委員、齋藤委員、
望月委員、三井委員、豊田委員、杉町委員、中川委員、北風委員

○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) 当センターにおける静脈血栓塞栓症に対するエドキサバン早期導入療法の有効性及び安全性の検討

申請者：心臓血管内科医師 辻 明宏

- 2) 多孔化カバードステント(NCVC-CS1)留置症例の長期安全性観察研究

申請者：脳神経外科医長 佐藤 徹

- 3) 急性心不全における初期治療戦略の費用対効果に関する研究

申請者：心臓血管内科部長 安斉 俊久

- 4) 人工心肺を使用した心臓血管手術における輸血製剤の使用比率が予後に及ぼす影響に関する後ろ向き観察研究

申請者：輸血管理室医師 前田 琢磨

- 5) 主幹動脈閉塞を予測する病院前脳卒中スケール(FACE2-AD スケール)の前向き妥当性の検討(研究計画の変更)

申請者：脳卒中集中治療科医長 山上 宏

- 6) 急性期脳卒中例に対するリハビリテーション効果の客観的評価に関する研究(研究計画の変更)

申請者：循環器病リハビリテーション部医長 横田 千晶

- 7) 拡張型心筋症合併妊娠の周産期予後と母体長期予後についての後方視的研究

申請者：周産期・婦人科部長 吉松 淳

- 8) 血管撮影装置による Cone-beam Computed Tomography の画質改善と有用性に関する観察研究

申請者：放射線部診療放射線技師 山田 雅亘

9) 熊本地震発生後の急性脳・心血管疾患発生数と予後に関する研究

申請者：肺高血圧先端医療学研究部特任部長 大郷 剛

10) 周産期（産褥性）心筋症の早期診断スクリーニング検査確立のための研究（研究計画の変更）

申請者：周産期・婦人科部長 吉松 淳

11) 抗凝固療法中の月経異常と卵巣出血の関連についての後方視的研究

申請者：周産期・婦人科部長 吉松 淳

12) 完全房室ブロック合併妊娠についての後ろ向き観察研究

申請者：周産期・婦人科部長 吉松 淳

13) 妊娠高血圧症候群における帝王切開後心拍出量モニタリングについての臨床研究

申請者：周産期・婦人科部長 吉松 淳

14) 生体材料へのヒト血漿タンパク質吸着性の評価（研究計画の変更）

申請者：生体医工学部長 山岡 哲二

15) 成人先天性心疾患女性患者の卵巣機能に関する研究

申請者：小児循環器部医長 大内 秀雄

16) 糖尿病の大血管障害・細小血管障害に関する後ろ向き観察研究

申請者：動脈硬化・糖尿病内科部長 細田 公則

○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) 17) 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する後方視的研究（研究計画の変更）

申請者：周産期・婦人科医師 三好 剛一

18) がんや難病に罹患した患者とその家族らの精神的苦痛を対象とした哲学対話の有効

性の検討

申請者：医学倫理研究部倫理研究室研究員 會澤 久仁子

- 19) 家族性高コレステロール血症に関わる新規遺伝子の同定及び発症機構に関する研究
(研究計画の変更)

申請者：病態代謝部長 斯波 真理子

- 20) 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：分子病態室長 小亀 浩市

- 21) 遺伝性高コレステロール血症に関わる遺伝子の解析 (研究計画の変更)

申請者：病態代謝部長 斯波 真理子

○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) 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：脳血管内科部門長 豊田 一則

事象内容：標準治療群に割り付けられ、エダラボン、ヘパリン、アスピリン、クロピドグレルで治療開始。軽度構音障害のみ残存し、mRS 1で4月1日に自宅へ退院。4月9日朝に失語があることに気づき、山形市立病院済生館を受診。入院の上、まずは保存的に治療を行った。しかし、短期間に同側の脳梗塞を繰り返しており、左頸部内頸動脈の plaque が原因となった動脈原性脳塞栓症の可能性が高いと判断し、4月25日に左頸部内頸動脈内膜剥離術を施行した。術後経過は良好で、5月12日に自宅へ退院。運動性失語が残存し、mRS 2であった。

審議結果：有害事象の試験との因果関係はないと判断する。

- 2) 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：脳血管内科部門長 豊田 一則

事象内容：標準治療群に割り付けられ、エダラボン、ヘパリン、アスピリン、クロピドグレルで治療開始。山形市立病院済生館来院時 MRA で右中大脳動脈狭窄を認めため、4月12日に脳血管撮影を施行。同領域は flow の遅延があり、右後大脳動脈からの leptomeningeal anastomosis を認めた。4月14日に脳血流 SPECT 検査を行ったところ、右中大脳動脈領域は予備能の低下および盗血現象を認めため、バイパス術の適応と判断し、4月26日に右浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術を施行した。術後経過良好であった。

審議結果：有害事象の試験との因果関係はないと判断する。

○研究終了報告 7件

- 1) ワルファリン量の調節に対する影響因子の検討
申請者：臨床検査部長 長東 一行
- 2) 深部静脈血栓症合併妊娠における下大静脈フィルターに関する後方視的研究
申請者：周産期・婦人科部長 吉松 淳
- 3) 冠動脈疾患既往患者における高脂血症治療薬（プロブコール）の血管イベント発症の二次予防効果および抗動脈硬化作用を評価する臨床研究-多施設共同ランダム化比較臨床試験-
申請者：病態代謝部長 斯波 真理子
- 4) 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
申請者：病態代謝部長 斯波 真理子
- 5) 家族性高コレステロール血症ホモ接合体の治療状況実態調査
申請者：病態代謝部長 斯波 真理子
- 6) 心臓外科手術における周術期血糖管理におけるリラグルチドの有用性に関する検討
申請者：動脈硬化・糖尿病内科医長 槇野 久士
- 7) アログリプチンの糖尿病血管合併症進展予防効果に関する研究
申請者：動脈硬化・糖尿病内科医長 槇野 久士

○前回条件付承認課題

- 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【条件付承認】
申請者：副院長 小林 順二郎

審議結果：条件成就

概要：①同意撤回文書を添付してください。→同意撤回文書を添付。
②説明文書の表現を修正してください。

- ・質問はいつでも受け付けるように記載してください。
- 「ご質問がある場合には、いつでも担当者におたずねください。」と記載。
- ・脳梗塞の原因に「など」をいれてください。
- 「原因として「心房細動」と「動脈硬化」などがあります。」と記載。
- ・民間療法の具体例を入れてください。
- 「漢方薬・健康食品などの民間療法」と記載。
- ・モニタリング監査の説明を入れてください。
- 監査はしないので監査の文字を削除。
- ・「心臓を栄養する血管」を「心臓に栄養を送る血管」にしてください。
- 「心臓に栄養を送る血管」に修正。
- ・条件以外に軽微な修正をした。FAX番号の修正。文言の修正。

主な審議内容：前回の条件は成就している。

2) 中等度の QRS 幅の拡大を認める左脚ブロック症例に対する aCRT を用いた心臓再同期療法に関する医師主導型臨床研究【条件付承認】

申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾

審議結果：条件成就

概要：①CRT-D は除細動器がついているため心室頻拍か心室細動がないと保健適応できないが、ガイドラインでは不整脈がなくても CRT-D が必要となるような心不全患者では、致死性不整脈の誘発が多いことから、全例に入れるべきだという推奨があるので、医学的適応があるという説明を研究計画書に明記してください。

→5.1 選択基準の中の一番下に、「心臓再同期療法 (CRT) と同時に、心室頻拍もしくは心室細動がドキュメントされ除細動器が必要な症例。」という文章をいれました。

②研究終了後についてどのようにしていくのか、患者にとって研究がどのように割り付けられていたのかわからないので、患者と相談して決めることを明確化し、研究計画書と同意書に記載してください。

→同意書 7. のところに、「研究期間が終了したあとは、aCRT 機能を使用するかどうか割り付けの結果をもとに治療方針を主治医と相談させていただきます。」研究計画書の 10. 観察および検査項目の最後に、「研究が終了したあとは、aCRT 機能を使用するかどうか割り付けの結果をもとに治療方針を主治医

と相談させていただきます。」という文章をいれました。

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) 心臓サルコイドーシスに対する抗菌薬治療の臨床的有用性を検討する探索的試験 【継続審議】

申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾

審議結果：承認。

- ・患者説明文書 15. 利益相反について、文言が重複しているので、後ろの「研究グループが～と呼びます。」までを一番頭にもってきて、冒頭の2行「研究を～利益相反と呼びます。」を削除すること。

概要：前回の審議での指摘事項について。

①ミノマイシン、クラリスロマイシンの両剤とも、抗炎症作用も有するので、そちらの効果で良くなるという意見もある。パロペネムなど抗炎症作用のない抗菌剤にすべきでは。

→確かにこれらの薬剤には抗炎症作用という側面はあるかもしれませんが、今回の試験は炎症抑制されたかどうかを主目的とするのではなく、ステロイドにこれらの薬を加えたときの心臓病変に対する臨床的有用性を検討することが主目的であるので、タイトルから“炎症”を削除し“臨床的有用性”の評価と変更しました。したがって、すでに症例報告などで報告され臨床効果が期待されるドキシサイクリンとクラリスロマイシンをステロイドに加えて使用したいと思います。抗菌薬の抗炎症作用については、FDG-PET や CRP など炎症マーカーを同時に評価して炎症反応への影響についても評価していきます。

②ドキシサイクリンの添付文書では高齢者が慎重投与になっているため、対応を検討すること。

→禁忌ではなく慎重投与になっているので、試験責任医師や分担医師に判断を任せますが、6.2 除外基準の 8)に（なおドキシサイクリンは高齢者で慎重投与となっていることに配慮すること）を加えました。

③長期投与の根拠に、らいや結核が例としてあげられているが、らいや結核は感染症であって多剤併用についても耐性菌に対する対策という理由がある。心サルコイドーシスに対して使用する背景としては薄弱と思われる。
→背景でも記したように、これまでの研究からサルコイドーシスは、らいや

結核と同様に持続的な感染（アクネ菌）によって引き起こされる肉芽腫性疾患と考えております。らいや結核に対する長期投与については、耐性菌に対する対策という理由だけでなく latent な菌に対する除菌効果を上げることと言われております。従って、サルコイドーシスにおいても同様に latent な菌に対する効果を期待して長期投与のプロトコールが望ましいと考えました。さらに多剤併用については、近年ピロリ菌の除菌でも言われているように、単剤での効果がなくても多剤にすることにより劇的に除菌効果を上げているという報告があり現場では多剤使用が一般的となってきました。こうした背景から長期・多剤併用を今回探索的研究として選択することにしました。

④抗菌剤は適応外使用にあたると思われるため、薬剤費用を研究費で支出するなどの対応を検討すること。

→これらの抗菌薬は、皮膚と呼吸器の感染症で保険適応となっております。したがってアクネ菌の持続感染と考えられる皮膚病変もしくは呼吸器病変を伴う心臓病変を合併した全身サルコイドーシスのみを対象として保険診療の範囲内で行う研究にしたいと思っております。

⑤説明文書の利益相反の箇所に資金について明記すること。また、利益相反自体の簡単な説明も記載すること。

→追記しました。研究を進めるための資金を提供してもらうことで、試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性があることを利益相反と呼びます。本試験の運営資金は、いくつかの企業からの寄付金により実施されますが、寄付金を提供した企業に有利な結果になるようにすることはありません。

⑥マクロライド系の抗菌剤を使うと、抗不整脈薬など使えない薬が出てくるが、その対応を考えること。

→禁忌ではなく併用注意なので、7.5.4に抗不整脈薬としてCYP3A4を介する代謝に関連したもの（アミオダロン、ベラパミル、キニジン）、QT延長作用をもつもの（ジソピラミド、ソタロール）は併用注意として列記しました。

⑦コアラボを使うのであれば、盲検化も検討してはどうか。

→コアラボを使用したFDG-PETは、独立して行い盲検となっております。

主な審議内容：

・ステロイド増量の検討委員会とは具体的にはどのようにして検討するのか。

→PETで炎症の再燃の証拠を議論して決める。

・ACNE菌抗体価はどのようにして測るのか。

→外注で計れるが全く変化無し。免疫複合体で計ると明らかに抗体値に違いが出る。

・皮膚の常在菌なので評価が難しいのではないか。

→同一の患者の前後で評価します。

2) 脳卒中後てんかんの内科的治療予防効果及び再発予測因子の検証に関する前方視的研究 PROgnosis of Post Stroke Epilepsy (PROPOSE) study (研究計画の変更)

申請者：脳神経内科部長 猪原 匡史

審議結果：承認。

- ・研究計画書 P1 最後から 3 行目、2017 年を 2016 年に修正すること。
- ・オプトアウト文書について「ご連絡いただきましたら、その研究の進捗状況等に応じまして、可能な限りご希望に添うように対処します。」という内容に修正すること。

概要：研究責任者の変更、共同研究者の変更、必要症例数の変更、試験期間の延長、その他（患者への同意取得に関する箇所）。

主な審議内容：

- ・MCDRS の安全性は
→すでに脳卒中データバンク等で使われており、安全性は確認されている。

3) J-ORCHESTRA Study J-Open caRdiac aortic arCH disEase replacement Surgical TheRApy Study

申請者：血管外科部長 松田 均

審議結果：継続審議。

- ・一定の術式に誘導的な印象を与えているので、観察研究にあったものに修正すること。
- ・有害事象について定義を明確にすること。
- ・対象疾患について非常に幅があるので、まとめて説明するのではなく、疾患ごとの説明を別途用意して、観察研究としてふさわしい説明とすること。
- ・同意書及び同意撤回書の代諾者について連絡先の記入欄を付けること。
- ・利益相反状況について客観的な資金関係の事実だけ記載すること。定義についても記載。「当院は～」以下は不要。

概要：本邦における弓部大動脈疾患に対する術式を評価するため、OSG 術並びに、従来の治療法である弓部全置換術を対象とする臨床研究を計画した。

主な審議内容：

- ・オープン置換と OSG 術、臨床的にはどちらを選ぶのか。
→術者の判断になってくる。病変の部位など、症例によることが多い。

・病変が抹消、下行に行っている場合はオープンステントを使う割合が多いのか。

→基本的にはそうです。

・対象症例が異なる2群の比較はできるのか。

→置換でできるものもオープンステントできるのでそういったものの比較ができる。

・症例の比率は国循ではどれくらいの割合になるのか。

→7割方オープンステントであるが、今までそうであったということであって、もしかしたらこれを契機に少しオープンステントが増えることもあるかもしれない。症例ごとに話し合っ決めてたい。

・患者説明文書で4種類の術式を記載されているが、オープン型ステントグラフト術についての説明が多く、観察研究としては治療方針の誘導になるのではないか。

→そういう意味でこの同意説明文書を作ったのではないが、ご意見として参考にしたい。

・オープン型ステントグラフト術についての説明はない方がよいのではないか。観察研究なのに術式を含めた研究のような印象を受けてしまう。

・患者説明文書 P13 の有害事象について、P8 のオープン型ステントグラフト 60 名の結果のことか。

→一般的な大動脈の手術における有害事象を全て網羅したものになると思います。

→その違いがわかるように、何が対象による有害事象の結果、割合を入れておく方がよいのでは。また、有害事象について因果関係がないものも含まれるのでその定義も入れておく方がよい。

・患者説明文書にこの研究により起こりうる危険性とあるが、研究には危険性が起こりえない。手術によるもの。

・大動脈乖離と大動脈瘤の手術では極端に合併症が違う。全部一緒に書くのは混乱を招くのでは。

→日常的に説明するものにも同じように書いてある。

・術式の割り付けも含めて介入試験にならないのか。

→乖離は心臓マッサージをしながら手術室にはいることもあるので、割り付けするのは現実的ではない。

・観察研究だけであれば、手術が終わった後に登録してもらい、フォローアップをするという考え方もできるのではないか。

・患者説明文書 P17 利益相反の記載について、資金は受けているが利益相反委員会で審議され、新たに利益相反状況が出てきたらそこで審議されますという情報を入れておくことや、結果の解釈や公表については研究者が主体的にするということを入れておいた方がよいのでは。

4) 先天性心疾患診断用「超軟質実物大 3D 心臓モデル」の有用性の検証に関する臨床研究

申請者：小児循環器部長 白石 公

審議結果：承認。

- ・説明文書 P2 上から 3 行目「心臓レプリカ」を修正すること。
- ・説明文書を親権者に対する文書に修正すること。
- ・同意書撤回書のタイトルを入れること。

概要：これまでに 3D プリンティング技術を駆使して、先天性心疾患の精密な軟質モデルを作成してパイロットスタディを実施してきた。今回の研究では、この結果を踏まえて、MSCT の撮影条件や 3D 心臓モデルの評価方法などを改善して、患者の正確な病態把握と手術成績の向上に寄与する「医療機器」として適切かどうかを明らかにすることを目的とした臨床試験を行う。

主な審議内容：

- ・比較対象にされない理由は。
 - 先天性心疾患はバリエーションが広く、年齢、疾患、病態が同じようなものを含むものが難しく、また、何をもって結果として評価をするのか、手術時間、患者の予後となるとますます比較が難しい。
 - レプリカをつくるということを新しい医療として使うのならば、レプリカをつくらない症例も集めて比較の方が早道ではないだろうか。
 - 厚生労働省の担当者からも同じことを指摘されたのですが、先程の理由で比較できるだけの症例を集めることができないので、やむを得ないと評価をいただいています。
- ・3 歳未満に限定されている理由は。
 - ほとんどの手術が 3 歳未満であることと、年長児になると疾患群がかなり変わってくるため、疾患群をそろえるために 3 歳未満に限定しています。

5) 心筋組織試料の臨床オミックス検査への適用における品質標準化に関する研究

申請者：病理部長 植田 初江

審議結果：承認。

- ・情報公開用文書【研究課題名】の上 4 行目「ご提供いただきなした心臓組織」を修正すること。

概要：当センターでは、NCVC バイオバンク事業として取扱う組織試料の中心となる心筋組織を対象に、様々な収集、保管条件のバイオバンク保管組織試料を用いて多種のオミックス解析を実施し、解析情報の集積、解析により SOP の提案、あるいはベストプラクティス案の策定を目指すことを提案し、承認されたため、

本研究を実施することになった。但し、H28 年度中に心臓移植術と剖検症例から得られた 48 症例の心筋組織について 4 種のおミックス、5 種類の解析を実施して提案などを実施せねばならず、迅速な体制構築、研究の実施が求められている。

主な審議内容：

- ・ -80°C で保存するということですが、具体的にはどのように保存しているのか。

→液体窒素で凍結した後、 -80°C のディープフリーザーにて保存している。多少乾燥することはありません。

- ・解凍はどのようにするのか。

→解析方法によって違うのですが、目的によってはゆっくりと溶かした方がよいものもありますが、一般的には急速に溶かしてすぐに処理を行うことになっています。

- ・解凍方法が重要であると思いますが。

→むしろ凍結方法が重要です。氷の結晶を小さくして凍らせると組織の損傷が少ないです。

- ・停電時のバックアップは。

→アラームが鳴り、通報メールが届きます。ドライアイスを用意し、6 時間温度をキープすることができます。

- ・電源の確保をしていないのか。

→現状は非常用電源にはつながっていない。立て替え後は非常用電源につながることになっています。

- ・凍結方法、保存の温度は一定でこの解析をしてどこに差が出てくるのか。

→死亡から凍結までの時間が大きく影響します。凍結処理を行うまでの時間が一つの大きなポイントになります。RNA については非常に分解しやすいので、保存液を入れている試料と入れていない試料との差を見ることも大きな違いです。また、凍結乾燥は不可避なので、その点も含めて検討していきます。

- ・オプトアウト文書をホームページに載せるということですが、ホームページにアクセスできない人もいます。これらの人がオプトアウトするのはどうすればいいのか

→

以 上

- ・次回の委員会は、平成 28 年 12 月 16 日（金）10 時から開催する。