

国立循環器病研究センター倫理委員会(第254回)議事要旨

日 時：平成29年2月24日(金) 10:05～12:00

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、森田委員、瀬戸山委員、齋藤委員、  
望月委員、三井委員、北風委員、宮里委員、中川委員、宮本委員

○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、予備調査担当委員の判定により承認とした旨の報告。

1) 自己心膜強度測定に関する検討3

申請者：生体医工学部室長 中山 泰秀

2) 非造影 T1 強調核磁気共鳴画像法による冠動脈プラーク性状評価を用いた  
心血管事故2次予防法を開発するための多施設前向き登録研究

申請者：心臓血管内科医長 浅海 泰栄

3) 経食道心エコーの僧帽弁計測と僧帽弁人工弁輪サイズの違いによる術後予後に  
関する検討

申請者：手術部部長 大西 佳彦

4) 経食道心エコーの僧帽弁3次元計測による僧帽弁形成術の人工弁輪サイズの予測に  
関する検討

申請者：手術部部長 大西 佳彦

5) 経食道心エコーの3次元計測を用いた僧帽弁形態変化と術後長期予後に関する検討

申請者：手術部部長 大西 佳彦

6) 拡張型心筋症に併発する機能的僧帽弁閉鎖不全の外科的・内科的治療の意義

申請者：臨床研究部長 北風 政史

7) 循環器疾患に合併する後天性フォンウィルブランド病の実態解明(研究計画の変更)

申請者：心臓血管内科部長 安斉 俊久

8) 日本不整脈心電学会 カテーテルアブレーション症例全例登録プロジェクト  
(J-AB 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

9) 単心室循環症候群の治療管理の質を高めるための研究

申請者：小児循環器部長 白石 公

10) 肺高血圧ケア外来の初回診察における相談内容の現状調査

申請者：看護部7西病棟看護師 桑嶋 愛

- 11) syngo.via(画像解析処理システム)を用いた解析アプリケーションに関する研究  
申請者：放射線部長 福田 哲也
- 12) 血中リポテイコ酸定量による心サルコイドーシス血清診断の有用性に関する検討  
＜多施設共同研究＞（研究計画の変更）  
申請者：心臓血管内科部長 安斉 俊久
- 13) アドレノメデュリン血中濃度の測定による急性期脳梗塞患者の予後予測研究  
（研究計画の変更）  
申請者：脳神経内科部長 猪原 匡史

#### ○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。

- 14) 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
- 15) 成人先天性心疾患患者の健康関連 Quality of life に関する研究（研究計画の変更）  
申請者：小児循環器部医長 大内 秀雄
- 16) 指針以前に行なった検体解析結果の論文化：高トリグリセリド血症者のリパーゼ  
遺伝子解析  
申請者：分子薬理部室長 高木 敦子
- 17) 徐脈性不整脈および頻脈性不整脈に対するデバイス治療の有効性・安全性に関する  
単施設後ろ向き観察研究（研究計画の変更）  
申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾
- 18) 心臓サルコイドーシスの発症・進展における樹状細胞の役割に関する検討  
＜多施設共同研究＞（研究計画の変更）  
申請者：心臓血管内科部長 安斉 俊久
- 19) 心サルコイドーシスの診断における特異的アクネ菌抗体を用いた免疫組織染色の  
有用性に関する検討（生検標本）＜多施設共同研究＞（研究計画の変更）  
申請者：心臓血管内科部長 安斉 俊久
- 20) 難治性不整脈患者からの i P S 細胞の樹立とそれを用いた疾患解析に関する研究  
（研究計画の変更）  
申請者：心臓血管内科医長 相庭 武司
- 21) 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

22) 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

23) 遺伝性難治疾患の網羅的遺伝子解析の情報解析 (研究計画の変更)

申請者：創薬オミックス解析センター室長 高橋 篤

24) 非ビタミンK拮抗経口抗凝固薬の使用実態に関する後ろ向き観察研究  
(研究計画の変更)

申請者：薬剤部薬剤師 向井 優太郎

25) 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

26) 一般的な検査結果を用いた診断システムの開発 (研究計画の変更)

申請者：予防健診部長 宮本 恵宏

27) 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

28) 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：手術部部長 大西 佳彦

### ○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、ヘパリン投与、エダラボンの投与を行った。その後症状の増悪は認められず、経過。翌日頭部MRIを施行し、出血のないことを確認し、抗凝固薬(リクシアナ 30mg)の内服を開始。その後も症状の増悪は認められなかった。6月5日頭部MRIを施行したところ、梗塞部位に一致した点状出血を認めた。症状の増悪は認められなかったが、抗凝固薬の中止を行った。本有害事象は、アルテプラゼ非投与群での、抗凝固薬の投与による出血性合併症であるため、本試験との因果関係はないものと考えられる。

審議結果：継続は可とする。

## ○重篤な有害事象に関する報告書

- 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：脳梗塞については順調に回復。胃癌末期の判断。本事象は偶発的であり試験との因果関係は無いと考えられる。

審議結果：継続は可とする。

- 3) 安定型冠動脈疾患を合併する非弁膜症性心房細動患者におけるリバーロキサバン単剤療法に関する臨床研究

申請者：副院長 安田 聡

事象内容：進行性食道癌の合併は、偶発的な事象と考え、この事象の試験薬との因果関係は無いと考える。

審議結果：継続は可とする。

- 4) 安定型冠動脈疾患を合併する非弁膜症性心房細動患者におけるリバーロキサバン単剤療法に関する臨床研究

申請者：副院長 安田 聡

事象内容：→5) 第二報へ

審議結果：→5) 第二報へ

- 5) 安定型冠動脈疾患を合併する非弁膜症性心房細動患者におけるリバーロキサバン単剤療法に関する臨床研究

申請者：副院長 安田 聡

事象内容：突然死であり、心血管系疾患、出血イベントを否定できず、試験薬と死亡の因果関係を否定できない。ただし、明確な死因が不明である。この事例をもって研究継続などには問題ないと判断する。

審議結果：継続は可とする。

6) 安定型冠動脈疾患を合併する非弁膜症性心房細動患者におけるリバーロキサバン単剤療法に関する臨床研究

申請者：副院長 安田 聡

事象内容：2016年6月よりうっ血性心不全の症候を認め、11月に入院、CAGで冠動脈狭窄の進行がないことを確認。また心機能障害が軽度なことを確認し、ペースメーカー植込みを行っている。心不全の原因として心房細動による頻脈等の影響を考えたと思われる。心不全の進行に対して試験薬であるリバーロキサバン、抗血小板薬の直接の関連は考えにくい。

審議結果：継続は可とする。

7) 安定型冠動脈疾患を合併する非弁膜症性心房細動患者におけるリバーロキサバン単剤療法に関する臨床研究

申請者：副院長 安田 聡

事象内容：→8) 第二報へ

審議結果：→8) 第二報へ

8) 安定型冠動脈疾患を合併する非弁膜症性心房細動患者におけるリバーロキサバン単剤療法に関する臨床研究

申請者：副院長 安田 聡

事象内容：2016年10月頃より頻脈と労作時の息切れ、体重増加あり、うっ血性心不全症候が進行して、その治療及び、心房細動コントロール目的で2016年12月8日入院となる。心不全の原因として心房細動の出現を考え、カルディバージョンと薬物療法で治療している。心不全の進行に対して試験薬であるリバーロキサバン、抗血小板薬の直接の関連は考えにくい

審議結果：継続は可とする。

○研究終了報告 4件

1) 川崎病冠動脈障害をもつ患者の予後に関する研究

申請者：小児循環器部医長 津田 悦子

2) 川崎病冠動脈障害における冠動脈石灰化出現に関する研究

申請者：小児循環器部医長 津田 悦子

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：副院長 安田 聡

4) 左肋間開胸による人工血管置換術を受けた患者に対する酸素療法の検討  
申請者：看護部 ICU病棟看護師 小澤 周平

### ○前回条件付承認課題

1) Berlin Heart EXCOR 装着中の抗凝固療法における、CoaguCheck XS の有用性  
【条件付承認】

申請者：小児循環器部医師 坂口 平馬

審議結果：条件成就

・同意書の患者氏名に「(署名または記名・押印)」とあるが、この文言は親権者のところに記載すること。

概 要：

- ① 説明文書に人工弁置換術についても記載すること。  
→説明文書に人工弁置換術後に関して記載した。
- ② 研究費を明確化すること。  
→国立循環器病研究センター 循環器病研究開発費と修正した。
- ③ 代諾者について親権者とすること。代諾者2名、住所、続柄、患者の名前を記載する欄を入れること。  
→代諾者を親権者に訂正し、同意書に「親権者2名、住所、続柄、患者の名前」を記載する欄を設けた。
- ④ 同意事項の内容について、本人と代諾者を精査すること。  
→整理しました。「代諾者」→「親権者」に修正した。
- ⑤ 研究計画書目標症例数について100検体に修正すること。  
→修正した。

主な審議内容：③について、患者は5歳未満なので署名等は不要。むしろ親権者に必要。

### ○通常審査議題

1) 日本人2型糖尿病患者のインスリン単位調節における、患者の自己調節群と医師調節群のQOL及び自己効力感に関する比較研究【継続審議】

申請者：動脈硬化・糖尿病内科医師 椽谷 真由

審議結果：承認

・質問表について、医師に交付する場合であっても患者が厳封した上で渡すという運用をすることでバイアスがかからないようにすること。

概要：

① 研究代表者の資格として研究主体の理事長であると研究計画書に記載した方がよいが、修正できるのかどうか確認して報告すること。研究主体と研究代表者の関係が不明であると委員から意見として出ている。

→研究計画書(26.2)に研究主体の理事長名を記載した。

② 研究計画書6の表について、医師が使用するのか患者が使用するのか確認して次回報告すること。

→医師の指示で単位調節を行う群で、医師が参考に使用する。

③ 研究許可申請書の研究デザインについて、介入研究であるので「前向き観察研究」のチェックをはずすこと。

→外した。

主な審議内容：

・インスリンランギンはなぜ患者が調節しやすいのか。

→インスリンの中ではあまり低血糖を起こしにくい種類。24時間波が無く同じように効き続けるので、1日1単位患者自身で調整することが可能であると考える。

・特殊血液検査をするのは。

→検査施設や機械で数値が変わるので標準化を図っている。

・11ml というのは適切な量なのか。

→インスリンとCペプチドとHbA1cはそれぞれ採血管が異なるため。

・医師が何らかのある程度の調整までして、治療経過へ行った時点がスタートとなるのか。

→2型糖尿病患者で、初めてインスリンが導入される時点。

・質問表の回収方法について、主治医は見ることがないと書かれているが、医師に対する不満がある場合、医師が開封して見るのではないかと懸念を感じる患者が出て、質問表を回収しにくくなるのではないか。医師に渡すより投函にした方がよいのではないか。

→医師に渡すか郵送するかは患者が決めることができる。

・現計画でバイアスがかからないということによりか。

→はい。

・医師への不満の項目は必要なのか。

→糖尿病の患者で一般的に使われているスケールでスタンダードなもの。

・医師に渡す場合であっても、厳封をしたうえで医師に渡すことによってバイアスがかからないのでは。

## 2) 近赤外線分光法を用いた局所脳血流測定（麻酔薬による影響）の研究

申請者：麻酔科医師 加藤 真也

審議結果：不承認

・本件は、ICGを用いる新たに考案された侵襲的な脳血流の測定方法を用いるものであるが、当該方法は、特許申請の関係から学会等への発表がなされておらず、学会での検証や、安全性が確立された方法とは言えない。

また、体外循環での手術等で、通常用いられている非侵襲的な rSO<sub>2</sub> でも、脳血流のある程度の測定（厳密には脳血流そのものを測定しているのではないが、手術時の指標として活用されている）が存在している。

従って、まず ICG を用いた脳血流測定の安全性や有効性について、学会での一定の検証・評価がなされない観察方法であることを前提にしなければならない。

一方、当該方法によって観察しようとする対象は、本来必要がない麻酔薬の変更を行い、その際の脳血流である。

確かに麻酔薬を手術中に変更することは、臨床上ありうることである。

しかしながら、①研究計画による麻酔薬の変更は、変更自体が通常、麻酔科医の臨床上の判断でされるべきところ、自動的に変更するという点で、被検者に最適な麻酔を受ける機会を失わせるリスクを負わせるものである。②また、変更に当たっては、変更そのものに伴う中途覚醒の影響があるというリスクがある。③さらに、変更による中途覚醒を防ぐためには、変更前後の麻酔薬を一時的に重複投与する必要があり、その際は血圧低下等のリスクがある。これらの各点で、被検者に対して、大きな侵襲を加えるものであり、それが観察のための評価手法ではなく、治療薬を計画的に変更するために大きな侵襲を被検者に加える介入研究であるにもかかわらず、①から③の危険性を、一切被検者への説明書に記載されていない。

従って、本研究計画は有効性・安全性が未だ不明の臨床実験レベルの測定方法を用いて、高度の侵襲的介入を被検者に与えて、変化を観察するもので、計画デザイン自体において、倫理的に問題が大きい。また、侵襲を伴う介入について説明と同意が行われない計画になっている点も研究計画の大きな瑕疵と言える。

そこで、測定方法の学会等での検証を経る時期が不明であることもあり、研究計画自体をどのように変更するかについても、研究申請者において、一度再検討して、新たな研究計画として提出することが適切であると考えられる。

以上のような理由から、審議を継続するのではなく、不承認と判断した。

概要：申請者等が開発した近赤外線分光法を用いた局所脳血流測定法を用いて、日常使う麻酔薬、プロポフォール、セボフルラン、デスフルランの3種類を測定し、これが脳血流に与える影響を調べることを目的としている。



主な審議内容：

- ・インドシアニングリーンを入れて脳血流を測るというのは、手術の進行時間とまったく関係ないのか。それとも、測るときだけ手を止めるのか。  
→手術が始まるまでの約1時間で測る。
- ・説明書に、麻酔薬を臨床的には必要なく入れ替えていくことの不利益がまったく記載されていない。この状況における本質は、必要なく麻酔薬を変えることが大きな問題。  
→ご指摘のとおりだと思う。
- ・開腹される前に麻酔導入をして維持し、実際に開腹をする前に測定は全部終了するには1時間弱かかるが、それは通常の手術で必要とされる時間か。  
→はい。機械のセッティングや術者の手洗いなど、手術が始まるまでに1時間ぐらいはかかる。
- ・rSO2とICGを使った場合の相関は、どの程度あるのか。  
→rSO2は機種によってあまり正確ではない。
- ・rSO2は外頸動脈の影響が大きいからなのか。  
→はい。
- ・しかし、本件はオフポンプではない血管内治療だから、rSO2でも基本的にはあまり齟齬がないのでは。  
→はい。
- ・そういう比較のデータも、今の段階ではないということか。  
→はい。
- ・先生方以外の第三者、社会なり学会がこの解析法の有用性を認めていないと、先生方が有用だといっても、その解析法を用いた研究は評価されないのではないか。

3) 近赤外線分光法による局所脳血流測定を用いたくも膜下出血後の脳血管攣縮の診断に関する研究

申請者：麻酔科医師 加藤 真也

審議結果：条件付承認

- ・くも膜下出血の概括的な説明を削除すること。また、攣縮については、言葉の説明と観察の重要性という簡単な記載をすること。
- ・説明文書に利益相反について具体的な事項を記載すること。
- ・「前向き介入研究」を「侵襲を伴う観察研究」に修正すること。

概要：近赤外線分光法を用いた局所脳血流測定法のくも膜下出血術後の脳血管攣縮の診断に関する研究。近赤外線分光法のセンサーを貼り、インドシアニン静注するということでrCBFを測定して、rCBFの変化と、くも膜下出血後の脳血管攣縮が関係している、早期に発見できるかということのエンドポイント

ントとする。

主な審議内容：

- ・攣縮とは。  
→血管の平滑筋が自律神経とは無関係に収縮してしまって、内腔自体が途絶し、収縮がもとに戻らない状態。
- ・説明文書の利益相反とは何かという概念自体がわかりにくいので書き加えるように。  
→はい。
- ・くも膜下出血の概括的な説明は、脳外科の主治医がされているので、研究に際して改めて入れる必要はないのではないかと。逆に齟齬が生じるおそれがある。  
→この部分を削除する。
- ・本研究は前向き介入研究と記載されているが、侵襲を伴う観察研究ではないかと。  
→修正する。

#### 4) ヘパリン起因性血小板減少症発症症例の全国登録調査（研究計画の変更）

申請者：輸血管理室医長 宮田 茂樹

審議結果：承認

- ・説明文書 1 ページの「標記研究の目的と意義」 2 行目に「特異度が低く偽陽性が多いために」は専門用語なので、わかりやすい言葉に置き換えること。

概要：ヘパリン起因性血小板減少症発症症例の全国登録調査の研究計画変更。主に検体の二次利用の追加。簡便に測る測定方法を検討しており、そのためには、希少疾病である検体の二次利用が不可欠であるので変更する。

主な審議内容：

- ・説明文書 1 ページの「標記研究の目的と意義」 2 行目に「特異度が低く偽陽性が多いために」は専門用語なので、わかりやすい言葉に置き換えること。  
→はい。
- ・オプトアウトの期間は。  
→研究期間を 2018 年 3 月で、そこまでに設定している。
- ・HIT の診断を簡便化とはどういう形で実現するのか。  
→現状アッセイがうまくいっていないので、アッセイに使える方法を検討する。
- ・実際のアッセイ方法を提示した上で、倫理委員会に再度かけられる予定はあるのか。  
→アッセイ系を確立したところで再度、倫理委員会に申請する。  
→そういうアッセイ系をつくり、そういう測定をするためのやり方をつくるだけの申請であるという理解でよろしいか。

→はい。

・検体をバイオバンクで保存しないのか。

→年に1例あるかないかぐらいであり、同意説明を取るのはなかなか難しい。

・バイオバンクを活用していただくほうがよいのではないか。バイオバンク目的で収集したものでなくても、例えば検査目的、あるいは、それ以外の目的でセンターに集められたものが、その目的以外の研究に使う可能性があるということでバイオバンクに寄託をされ、具体的な研究に使うときに申請をする。それをバイオバンクでチェックをするのがいいのではないか。

## 5) プレセプシンが小児における心臓手術後の細菌感染の早期診断に有用であるかに関する調査

申請者：小児循環器部医師 坂口 平馬

### 審議結果：継続審議

- ・敗血症の定義が2016年にSARSから、臓器障害も入れた基準になったことに関して、それを含めて研究計画を若干見直すという発言があったので、修正すること。
- ・同意書については、小児心臓科の特殊性で、比較的広範囲の年齢の方が受診されて対象になるので、指針に基づく本人および代諾者の研究についての意思決定の部分と、民法上の20歳未満かそうでないかというところの同意権の問題と、両方を勘案して、同意書を整理すること。
- ・ご家族用の同意書その他について、対象者をきちんと見て修正すること。
- ・CRPその他、文言についてはわかりやすく記載するか、あるいは記号であるということ徹底すること。
- ・同意書に代諾者欄しかなくて、患者本人の名前の欄が抜けているので、記載すること。
- ・説明文書の利益相反について定義などわかりやすい説明を記載すること。

概要：プレセプシンが小児の術後の非特異的炎症所見と細菌感染症の鑑別において、特異度の高いマーカーになり得るかどうかを検証することを目的とする。

### 主な審議内容：

- ・20歳までで小児科管理というのは、どういう患者か。  
→当科は、小児科といっても、先天性心疾患科になる。先天性に心構築異常があつて、むしろ40歳、50歳の方もいる。  
→現状では、先天性心疾患は小児科が診ている。虚血性心疾患ぐらいが別。
- ・本人でとれる場合は本人で取り、アセント文書を中学生ぐらいまで用意するという理解でよいか。

→高校生以上は、本人に。15歳を超えるとだいたい高校生。高校生はご本人の同意書。18歳から20歳までは成人の同意書。

・指針の第13、イ、(ア)に「中学校等の課程を修了している、または16歳以上の未成年者であり、判断能力を有すると判断される場合」本人から取るとある。法律的には契約能力は20歳から。

・16歳以上で、高校生以上の子どもの同意を取り、本人が意思決定をする、かつ、親がそれに同意を与えるということで二本立てになる。それが一番確実だと言える。

## ○その他議題

1) 研究倫理指針の改正に伴う倫理委員会申請について

研究倫理指針の改正に伴う倫理委員会申請方法等について説明した。

以 上

・次回の委員会は、平成29年3月31日(金)10時から開催する。