

国立循環器病研究センター倫理委員会(第 269 回)議事要旨

日 時：平成 30 年 5 月 25 日(金) 10:06～12:01

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、森田委員、林委員、山本委員、米本委員、棚田委員、巽委員、
三井委員、猪原委員、中川委員、宮本委員、斯波委員、中岡委員、泉委員、
寺川委員

○迅速審査課題判定報告①(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。

- 1) 自己免疫疾患患者由来試料を用いた創薬研究(研究計画の変更)
申請者：臨床検査部長 宮田 茂樹
- 2) ラクナ梗塞患者における NOTCH3 遺伝子変異の解析 (NOTCHLAS study)(研究計画の変更)
申請者：脳神経内科部長 猪原 匡史
- 3) 心臓移植患者における免疫抑制剤の血中濃度と副作用及び拒絶反応の関連性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 竹中 裕美
- 4) 脂質異常症を合併した一次予防患者における動脈硬化性疾患発症に関する観察研究(研究計画の変更)
申請者：予防健診部長 宮本 恵宏
- 5) 超音波による家族性高コレステロール血症における末梢組織への影響の評価に関する研究(研究計画の変更)
申請者：病態代謝部長 斯波 真理子
- 6) 「2型糖尿病を伴う心不全患者の微量アルブミン尿に対するダパグリフロジンの予防・抑制効果に関する臨床試験(研究計画の変更)
申請者：臨床研究部長 北風 政史
- 7) 心房細動発症リスクと重症化リスクの層別化指標の確立を目的とした大規模コホート・レジストリー共同研究(研究計画の変更)
申請者：予防健診部長 宮本 恵宏
- 8) 冠動脈疾患患者に対する治療法の選択が長期予後に与える影響(研究計画の変更)
申請者：心臓血管内科部門冠疾患科部長 野口 暉夫
- 9) リード抜去症例の実態調査 (J-LEX レジストリ) (研究計画の変更)
申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾

- 10) 緊急的に CF-LVAD の装着が必要となる患者に対する情報提供(研究計画の変更)
申請者：SCU 看護師 服部 園子
- 11) 脳血行再建術及び脳血管内治療が血液粘度と血小板活性化に及ぼす影響に関する研究(研究計画の変更)
申請者：脳神経外科医長 佐藤 徹
- 12) SATAKE・HotBalloon カテーテル使用症例に対する全国観察研究(HARVEST Study)
(研究計画の変更)
申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾
- 13) 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：病院 副院長 安田 聡
- 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 後ろ向き研究)
(研究計画の変更)
申請者：病院 副院長 安田 聡
- 15) 抗血栓薬服用患者における cnm 陽性 S. mutans 感染と脳内出血発症との関連を検証する多施設共同観察研究(研究計画の変更)
申請者：脳神経内科部長 猪原 匡史
- 16) 急性期脳血管障害患者における運動機能予後予測に関する臨床研究(研究計画の変更)
申請者：脳神経内科部長 猪原 匡史
- 17) 急性期脳出血患者における運動機能予後予測に関する臨床研究(研究計画の変更)
申請者：脳神経内科部長 猪原 匡史
- 18) 心不全患者における AST-120 の心機能改善効果の検討に関する臨床試験(研究計画の変更)
申請者：心臓血管内科心不全科部長 泉 知里
- 19) 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
- 20) 高血圧を伴う左室拡張機能低下を有する心不全症例を対象としたアジルサルタンの左室拡張機能改善効果の探索的臨床試験(研究計画の変更)
申請者：心臓血管内科・心不全科部長 泉 知里
- 21) 心臓移植患者の歯科診療の最適化に関する研究—心臓移植前後の歯科診療時の管理および歯科診療内容に関する後ろ向き観察研究(研究計画の変更)
申請者：外来部 医師 鏡内 肇

- 22) 重症外傷患者におけるヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia: HIT) 発症メカニズム探索のための多施設共同前向き観察試験 [Trauma-HIT study] (研究計画の変更)
申請者：臨床検査部長 宮田 茂樹
- 23) HIT 抗体に対する血小板反応性は血小板輸血後に減弱するかに関する研究 (in vitro) (研究計画の変更)
申請者：輸血管理室医師 前田 琢磨
- 24) レセプトおよび DPC データを用いた心疾患における医療の質に関する研究 (研究計画の変更)
申請者：病院 副院長 安田 聡
- 25) 塞栓源不明脳梗塞患者における 7 日間連続心電図記録器を用いた発作性心房細動検出の有用性に関する多施設共同観察研究 2 (研究計画の変更)
申請者：病院 副院長 豊田 一則
- 26) 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 (研究計画の変更)
申請者：周産期・婦人科部長 吉松 淳

○迅速審査課題判定報告②

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。

- 27) 輸液による肺動脈圧波形変化に関する研究
申請者：手術室医長 吉谷 健司
- 28) 「アルテプラザーゼ静注療法施行脳梗塞患者への急性期危険因子管理・後続抗血栓療法の実態と治療成績との関連に関する多施設研究」と国際共同前向き観察研究のレジストリー統合解析
申請者：脳血管内科部長 古賀 政利
- 29) 狭窄性総肺静脈還流異常を伴う右側相同心、機能的単心室の新生児に対する総肺静脈還流異常修復術と還流静脈ステント留置術の転帰の比較研究
申請者：小児循環器部医師 北野 正尚
- 30) 生体弁を用いた大動脈弁置換術中に測定した Peak velocity の推移をみる後ろ向き観察研究
申請者：集中治療科医師 南 公人
- 31) 急性期脳梗塞における D-dimer 正常例の臨床的検討
申請者：脳神経内科医師 田中 智貴
- 32) 脳神経外科データベース研究
申請者：脳神経外科部長 高橋 淳

- 33) くも膜下出血急性期及び脳血管外科周術期における至適血糖管理に関する研究
申請者：脳神経外科部長 高橋 淳
- 34) 認定植込型補助人工心臓実施施設における劇症型心筋炎治療の実態調査
申請者：移植医療部長 福嶋 教偉
- 35) 緊急冠動脈バイパス手術における急性腎障害の危険因子
申請者：手術室医長 吉谷 健司
- 36) 経カテーテル的大動脈弁置換術後患者における呼吸器合併症発生頻度調査
申請者：手術室医長 吉谷 健司
- 37) 心臓手術における術後譫妄と Frailty(脆弱性)の関連についての検討
申請者：手術室医長 吉谷 健司
- 38) 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(研究計画の変更)
申請者：心臓血管系集中治療科医長 浅海 泰栄
- 39) がん発症患者の晩期心血管疾患発症に関する研究
申請者：心臓血管内科心不全科部長 泉 知里
- 40) 重症心不全患者、並びに補助人工心臓装着・心臓移植患者における睡眠時呼吸障害と
予後の検討
申請者：移植医療部長 福嶋 教偉
- 41) 低侵襲手術(minimally invasive cardiac surgery)における組織酸素飽和度モニター
を用いた下肢虚血評価の有用性
申請者：心臓血管外科部長 藤田 知之
- 42) 腎機能低下時のダプトマイシン投与量と有効性・安全性の検討
申請者：薬剤部 薬剤師 千崎 宏樹

○報告事項

3月条件付承認となりました、申請者の草野研吾先生の低心機能患者の発作性心房細動に対する高周波カテーテルアブレーションとクライオバルーンカテーテルアブレーションの有効性・安全性を評価する単施設比較探索的臨床試験ほか1件について、迅速審査委員の確認をいただき承認となった。

○他の共同研究機関で発生した重篤な有害事象に関する報告

- 1) 高血圧を伴う左室拡張機能低下を有する心不全症例を対象としたアジルサルタンの左室拡張機能改善効果の探索的臨床試験

申請者：心臓血管内科部長 泉 知里

事象内容：尿路感染症を契機に心不全が増悪したと判断され、責任医師の見解に問題なしと判断された。

審議結果：継続は可とする。

- 2) 高血圧を伴う左室拡張機能低下を有する心不全症例を対象としたアジルサルタンの左室拡張機能改善効果の探索的臨床試験

申請者：心臓血管内科部長 泉 知里

事象内容：一過性の高血圧により心不全が増悪したと考えられる。責任医師の見解に問題なしと判断された。

審議結果：継続は可とする。

- 3) 高血圧を伴う左室拡張機能低下を有する心不全症例を対象としたアジルサルタンの左室拡張機能改善効果の探索的臨床試験

申請者：心臓血管内科部長 泉 知里

事象内容：狭心症の疑いあるも最終的に否定されている。責任医師の見解に問題なしと判断された。

審議結果：継続は可とする。

○重篤な有害事象に関する報告

- 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：心不全の増悪は試験薬の使用と関連がないと考えられる。研究責任者の見解に問題なしと判断された。

審議結果：継続は可とする。

○研究終了報告 1件

- 1) 「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

○研究実施状況報告 1件

- 1) 「Reveal LINQ レジストリ研究」

申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾

○通常審査議題

- 1) 臓器移植における抗体関連拒絶反応の新規治療法の開発に関する研究

申請者：移植医療部長 福嶋 教偉

審議結果：継続審議

- 説明文書の中に、肝移植を想定したものがあるので、心移植の内容に訂正すること。
- 統計解析について、「しない」とあるが、主要評価項目に合ったなんらかの解析をするはずなので、研究班の統計専門家のアドバイスを受けて再検討すること。
- リツキサンの使用経験が豊富な医師の存在が計画書に挙げられているが、そのことについて、詳細にその経験等を明示すること。
- リツキサン使用による De Novo 肝炎について、検討し、明記すること。
- 日本では抗体拒絶がある人は移植をしないとのことであったが、本研究では拒絶の可能性のある人も対象にすることだと、移植適応の拡大をすることにつながるのではないか、この研究計画では、従前の移植の適用拡大をするように読めるし、本研究にエントリーすれば、適用の拡大をすることになる。リスクの問題も出てくるので、この点について、十分に検討し、計画書内への記載と患者さんへの説明も重要になるため、説明文書への追加が必要。
- 研究計画書内に観察研究の記載が残っているので、整えること。
- 今回の研究の指針下での実施は、今後、認定臨床研究審査委員会に申請する（法へののせかえ）を前提としている。これを踏まえて、主幹機関（東京女子医大）による認定臨床研究審査委員会に申請するまでのスケジュールを提示すること（主幹機関である女子医大からの文書）。
- 当該研究の措置移行期間での実施に関する厚生労働省への問い合わせの回答文書があるとのことだったので、提出すること。
- 研究計画について、心移植患者を対象とする研究として、その観察点等詳細な研究計画を再検討すること。認定臨床研究審査委員会申請時に必要なレベルの詳細なプロトコール、説明文書、同意書、そのほか必要文書について再度十分に検討したものを以て、再申請すること。
- 研究計画書については、主幹機関と相談のこと。

概要：臓器提供者（ドナー）のリンパ球に対する細胞傷害性のある抗体（ドナー特異抗体, donor specific antibody: DSA）を産生する移植患者（レシピエント）に臓器を移植すると、速やかに臓器の血流障害が認められレシピエントに致命的な影響を及ぼすことが知られており、抗 CD20 抗体製剤のリツキシマブを組織適合抗原感作症例に応用する試みは、日本でも腎移植や肝移植の一部の先駆的施設で試みられ、その成功事例の症例報告がこの 2, 3 年散見されるようになっているが、いまだ系統だった臨床研究や治験は国内外で実施されていない。

本研究はリツキシマブにより抗体産生担当細胞である形質細胞の前駆細胞である B リンパ球を減少させることで、抗体産生を抑制し、抗体関連拒絶

反応を回避あるいは軽減・治癒させること。

主な審議内容：

- ・心臓移植はB型肝炎既感染の患者はする、リツキサンの投与にて新規発症になるのでは、除外基準になっていない、また検討して下さい。
- 既感染は移植の禁忌になっていないが、今まで当院で移植をしたことはなかった。プロトコルを検討します。
- ・腎・肝でリツキシマブの使用が認められているが、心臓での投与は行われていない。安全性に関しては。
- 腎・肝と同様であると考えている。
- ・リツキシマブの使用に関して、B型肝炎治療後に、de novoの肝炎の危険が報告されている。B型肝炎治療後の被検者も対象とするのか。
- B型肝炎既往の人は、心臓移植に現時点で登録されていない。また、既感染は移植が禁忌ではない。
- ・「主任研究者」、「分担研究者」などの文言の使用を、独立性や特定臨床研究を考えて再度検討をお願いします。
- 承知しました

2) 血圧脈波検査装置 TM-2772 (ヘルスクロノス) により計測される動脈の弾性特性 (管法則) の生理学的意義の検討

申請者：循環動態制御部長 杉町 勝

審議結果：条件付承認

- 対象者について、除外基準として、事前の血圧測定で血圧が高い人は除外することを加える。この際の、血圧測定のタイミングや、「血圧が高い」基準も明らかにし、明記すること。
- 説明文書の言葉使いが専門的であるので、平易な言葉にする。「弾性特性を明らかにする」など。
- 負荷をかける時間は明記しているが、血圧測定等の時間がなく、全体の所要時間が不明であるので、明記すること。
- 補償保険に加入しているとあるが、説明文書には記載があるが、計画書には記載がない。追記すること。

概要：株式会社エー・アンド・デイによって開発された血圧脈波検査装置 TM-2772 (ヘルスクロノス) は上腕動脈の物理的・機能的な非線形弾性特性 (管法則) を定量化することのできる装置で動脈硬化の検査として診療に用いられている。しかし弾性特性に影響を与えると考えられる生理学的要因の影響の程度について

ては知られていない。

本研究では交感神経刺激の弾性特性測定結果への影響、経時的な弾性特性測定結果の変化について検討する。

主な審議内容：

- ・交感神経刺激を定量的に評価する方法はないのか。
→特殊な方法になる
- ・患者説明書に難解な文書が入っている。長時間負荷に関する記載がない。
→説明文書を訂正致します。

3) 慢性心不全・心疾患患者に対する早期離床、ADL改善を目指したリハビリテーション法の開発：HAL 腰タイプの有用性に関する研究

申請者：循環器病リハビリテーション部医長 横田 千晶

審議結果：条件付承認

- 研究として HAL を導入するわけではないのなら、観察研究の枠組みの HAL のことが書かれているのは不自然であるので、観察研究に合ったように修正すること
- 後ろ向き・前向き研究と書かれているが、どこが前向きで、なにが後ろ向きかが明確ではない。新潟のデータもどのように使うのか、どのように収集するのかも不明確。研究なので、時期や期間については明確にすること。
- 研究として HAL を導入するのか、診療の一環としてサイバーダイン社と契約して HAL の提供を受け、しばらく HAL を使ってみて、その経過等のデータを観察研究として使う、ということなのか、明確にわかるように計画書を作成すること。
- いつ、どのように、説明をし、同意を取得するのかを明確にする。
- 説明文書が介入研究の内容となっており、これを見たら「全員に HAL を付けてくれる」と思わせるような内容であるので修正が必要である
- 説明文書内の「本件から得られるデータおよび知見等の所有、論文および学会での開示する権利」がわかりづらく強い口調であるので、平易でわかりやすくすること。
- 契約書の最終案を提出のこと。
- 契約書は「共同研究契約」になっているが、そもそも診療で無償提供を受けるのではないのか、研究のために提供を受けるのか。
- 全体的に、曖昧な記載や表現が多く、観察なのか介入なのかが明確でない。観察研究なら、全体を通してそれに合った計画書にすること。契約書とも齟齬がないように確認すること。
- 臨床研究部と倫理研究室へ改めて相談し、上記を修正してください。

概要：近年、心不全患者の高齢化に加えて、心臓悪液質による蛋白異化亢進と長期安静臥床によって筋力・筋肉量低下と高度デコンディショニングを特徴とするサルコペニア、フレイル、低栄養合併高齢心疾患患者が増加している。心

不全患者では、心拍出量低下、内皮機能低下といった心不全特有の病態から運動耐容能が低下するが、筋力・筋肉量低下を特徴とするサルコペニア、フレイル、低栄養合併高齢心疾患患者では、更に、運動耐容能が低下する。サルコペニア、フレイル、低栄養合併は、運動療法の阻害因子となるばかりでなく、予後規定因子ともなりえるため⁶⁾、不要な安静臥床を減らし早期離床を促すことがきわめて重要な課題である。

本研究はサルコペニア、フレイル、低栄養を呈する高齢慢性心不全患者に対するリハビリテーションに必要な応じて HAL 腰タイプ（福祉用具、今後の改良型も含む）を導入することで早期離床、ADL 改善効果が明らかとなれば、患者の生命予後の改善、更には入院期間の短縮による医療費軽減が期待される。

主な審議内容：

- ・ HAL は医療機器認定は
- 介護用具であり医療機器ではない
- ・ 海外で HAL の研究は
- 腰 HAL は医療機器でなく今後研究が増えていく
- ・ 多施設研究なのか新潟病院でも行うのか。
- 当院のみで。単施設研究です。
- ・ 観察研究か介入研究か
- 探索的観察研究です。

4) 多層的疾患オミックス解析に基づく大動脈瘤の創薬標的の網羅的探索を目指した研究(研究計画の変更)

申請者：創薬オミックス解析センター特任部長 南野 直人

審議結果：条件付承認

- 試料・情報の提供に関して栄研の倫理審査で承認されていることを確認した後に、承認とする。

栄研の倫理審査結果を提出してください。

概要：本研究は、最新のゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム解析技術を用いて、動脈硬化性疾患としての大動脈瘤における分子異常を網羅的に探索し、大動脈瘤や動脈硬化症発症における有望な創薬標的候補を同定することを目的とする。多施設共同研究である「多層的疾患オミックス解析による創薬標的の網羅的探索を目指した研究」において、国立循環器病研究センター（以下、当センター）が担当するものである。当センター病院で収集された動脈硬化性の嚢状大動脈瘤及び紡錘状大動脈瘤、非動脈硬化性大動脈瘤、及び正常大動脈の臨床試料を用い、当センター及び研究共同体の中の各解析拠点で最新の技術を用いて5種類のオミックス解析を行う。各オミックス解析において大動脈瘤で誘導される各種生体内分子

の変化・変動、分子・分子経路の異常を網羅的に探索し、さらに多層的オミックス解析間のデータを比較・統合解析することにより、診断および予防・治療に有望なバイオマーカーや創薬標的候補の同定を目指す。また、得られたオミックス解析データは、上記プロジェクトにおいて構築される「多層的疾患オミックス統合データベース (iDOx DB)」への登録・利用、及び公的データベースへの登録・公開を通じて、国内外の大動脈瘤の創薬研究の推進に貢献する。

主な審議内容：

- ・ 栄研での情報提供に関する記載は確認しているか。
- 確認している。栄研で倫理審査を予定している。

5) 高傾斜磁場強度 3T-MRI と Deep learning reconstruction (DLR) を用いた心臓 MRI の画質評価と定量性の検証

申請者：放射線部 MRI 室医長 森田 佳明

審議結果：継続審議

- 対象者について、当院職員や共同研究企業の社員等は、研究協力についての強制力が働きやすいとされていることや、家族歴・既往歴等の情報を収集する際に、内部の人には知られたくないことを話さなくてはいけないなどの状況も生じる可能性もある。さらに偶発的な所見が得られた場合にも、内部の人に知られてしまうこととなり、秘密保持が保たれない状況が起こる可能性がある。これらの理由より、対象者は、内部や関係者ではなく、掲示等で研究者や企業と無関係な人をボランティアで募集する方が好ましいのではないか。
- 同意書に MRI の所要時間等が記載されているが、これは本来、説明文書に記載すべき内容である。また、説明文書自体が見にくいので見やすいものにレイアウトを再検討し、読みやすい、見やすいものにする必要がある。
- MRI で偶然にも異常が見つかった際の対応について検討し、研究計画と説明文書に追記する。
- 企業の開発センターにある実機の MRI は、人の撮影をそこでやってもよいという届け出がされ、承認が得られているか、MRI の撮影は、医療機関に特定すること。

概要：高磁場強度・高傾斜磁場強度をもった MRI を心臓領域において最大限活かすために、各種シーケンスにおける最適な撮影条件の検討が必要である。さらに、DLR による再構成技術を使用することで、これまでの MRI 装置では得られなかったより高精細な画像の取得や高速撮影への応用が期待できる。

主な審議内容：

- ・ ハラスメントにならないか、関連企業の場合は特に気を付けるように。企業内でボランティアを募るのは中止するなど考慮下さい。一般の方から募集するように。

→考えていませんでしたが、配慮します。

- ・説明文書の中に検査時間、項目を明記し改行など読みやすい様に工夫を。

→わかりました

- ・健常者の方で異常が見つかった場合どうするのか研究計画書に入れるように。また個人情報扱うため院内および企業内にボランティアを求めないことが望ましい

→わかりました。

- ・横浜メディカルセンターは医療の届け出はしているか。

→確認します。

その他

- ・次回の委員会は、平成 30 年 6 月 29 日（金）10 時から開催する。