**研究計画書**

**「周産期心筋症（産褥心筋症）の発症に関する前向き研究」**

**1）研究の目的**

**1)-1 研究の背景**

周産期心筋症（産褥心筋症）は、妊産婦死亡の非常に重要な原因の一つであるにも関わらず、その疾患概念はあまり周知されておらず、国内の発症状況、治療や転帰についてもこれまで把握されてこなかった。そこで、本研究グループでは、平成20年11月に当センター倫理委員会の承認を受け、平成19～20年に発生した周産期心筋症例について、全国の周産期施設、救命救急センターおよび循環器専門医研修施設に対して、初発時および受診時の状況、母児の予後などの後ろ向きアンケート調査を実施した。その結果102症例が登録され、この40%が死亡/慢性心不全化する一方、早期の発見治療が予後改善に繋がることが判明した。しかしながら、呼吸困難・浮腫等の心不全症状を正常妊娠と鑑別困難な上、初診医の75%は心不全に不案内な産科医や一般医であった（参考資料１）。一方、世界的には、欧米諸国で前向き症例登録が開始するとともに、病因解明、新たな治療法開発につながる基礎・臨床研究の報告もなされ始めている。また、前述の後ろ向き調査では、長期予後が不明であり、かつ、解析結果から得られた危険因子（慢性高血圧症の既往、多胎妊娠、子宮収縮抑制剤の投与、妊娠高血圧症候群合併、帝王切開など）や、簡便なスクリーニング検査としてのBNPの有用性などについての詳細な考察が不可能であった。そこで、これらの点を明らかにするとともに、国際的症例登録に参加、検体集積による病因解明研究のために、本研究の実施が必要不可欠である。

**1)-2 研究の目的**

　周産期心筋症は原因不明であるものの、早期発見早期治療すれば予後の改善に繋がることが分かってきた。そこで本研究では前向き臨床調査研究を行い、長期予後や詳細な危険因子の解明、簡易検査（血清BNP等）およびそのほかの診断にかかわる検査項目を決定し、診断時期、治療による予後の違いなどを明らかにする。また同意を得られた場合に、検体（血液（血漿・血清）・心筋病理組織）の集積・検査もあわせて行う。

**1)-3 研究デザイン**

多施設共同前向き観察研究

**2）研究責任者及び研究組織**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1．研究責任者(代表者)： | 吉松　淳 | 国立循環器病研究センター | 周産期・婦人科 | 部長 |
| 2．分担研究者： | 神谷千津子 | 国立循環器病研究センター | 周産期・婦人科 | 医師 |
|  | 桂木　真司 | 国立循環器病研究センター | 生化学部 | 客員研究員 |
|  | 植田　初江 | 国立循環器病研究センター | 臨床病理科 | 部長 |
|  | 北風　政史 | 国立循環器病研究センター | 心臓血管内科 | 部長 |
|  | 池田　智明 | 三重大学医学部 | 産科婦人科学教室 | 教授 |
|  | 中岡　良和 | 国立循環器病研究センター  科学技術振興機構 | 血管生理学部  さきがけ研究者 | 部長 |
|  | 大郷　剛 | 国立循環器病研究センター | 心臓血管内科・肺循環科/肺高血圧先端研究部 | 医長/特任部長 |
|  | 福島　康江 | 国立循環器病研究センター | 血管生理学部 | 研究補助員 |
|  | 瀧本　英樹 | 東京大学大学院 | 肺高血圧先進医療研究学講座 | 特任准教授 |
|  | 清水　峻志 | 東京大学大学院 | 循環器内科 | 特任臨床医 |

各共同研究期間の役割

①　三重大学（責任者：産科婦人科学教室　池田智明教授、研究対象者のリクルート責任）

②　東京大学（責任者：循環器内科学　瀧本英樹特任准教授、検体測定(miRNA)の実施責任）

研究事務局

国立循環器病研究センター　周産期・婦人科　神谷　千津子

住所　565-8565 大阪府吹田市藤白台５丁目7-1

電話番号　06-6833-5012 (内線 8681) FAX番号 06-6872-7486

メールアドレス chiz@ncvc.go.jp

ホームページ http://周産期心筋症.com/

**3）研究の対象及び方法**

**3)-1 対象**

**対象施設：**主に2009年の周産期心筋症症例登録にご協力いただいた約100施設

**対象疾患：**今回対象とする周産期心筋症とは以下のように定義する。

1. 妊娠中または妊娠終了後5ヵ月以内に新たに心不全の症状が出現、もしくは心エコー上左室機能の低下を認めた症例
2. 左室駆出率（Ejection fraction) ＜45％
3. 他に心不全の原因となるものがない
4. 心疾患の既往がない

**3)-2 方法**

調査依頼状と調査項目を昨年度全国調査でご協力いただいた100施設に送付し、各種学会などで、前方視的症例調査の広報を行う。新規症例が出た時点で、EDCにより症例登録を行う(http://周産期心筋症.com/)。経過観察は1年間行う。主治医による登録時には、氏名の登録は行わず、生年月のみの登録とする。登録番号を与え、データ・検体管理は登録番号で行う。EDCでのlog記録をもって提供記録の代用とする。また、検体（血清・組織）においては、宅配便にてのやり取りとする。本共同研究の為、解析を行う本センターに送られるデータ・採血検体は、研究開始～2019年3月までに各共同研究施設を受診した周産期心筋症患者のデータ・検体（内容項目は後述4）-4に示した観察項目と同一）であるデータ提供毎に医学系指針に基づいて記録を行う。

miRNA測定については、分担研究先である東京大学（研究責任者　瀧本英樹）で行う。国立循環器病研究センターに外部機関への既存試料・情報の提供に関する届出を行い、MTA締結後、匿名化後の個人情報を含まない資料（パスワードロックのかかるファイル形式の電子データ）/試料（血液）を東大病院東研究棟3階旧CBI実験室へ送付する。提供予定は２０１８年３月まで、提供記録は本研究の終了報告から５年間保管する。

**3)-3 研究実施手順**

診断後早期に研究の目的及び要件について主治医が患者（もしくは、本人からの同意取得が困難な重症例では患者家族）に説明し、患者（もしくは家族）には研究に対する質問の機会及び研究参加の意思確認の為の時間を十分に与える。その後、署名した同意文書を取得する。

**3)-4 観察・検査項目**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 入院時 | 1-2週間後 | 3ヶ月後 | 6ヶ月後 | 1年後 |
| 症例登録の判断 | ○ |  |  |  |  |
| 説明と同意 | ○ |  |  |  |  |
| 病歴聴取 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 身体所見 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 血圧・脈拍 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 心電図 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 心エコー検査 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 血液検査＊ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

\*プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン、BNP、カリウム、ナトリウム、クレアチニン、クレアチニンキナーゼ、トロポニン―T、血糖、肝トランスアミラーゼ、γGTP、CRP、血球検査（白血球、赤血球、血小板数など）、異型プロラクチン、カテプシンD活性、miRNA

**3)-5 観察期間**

1年間

**3)-6 目標症例数**

目標症例数：100例

**4) 研究管理に関する事項**

**4)-1研究計画書の遵守**

患者の人権などの倫理性を担保し、研究の質を維持するために、研究計画書を遵守して、本研究を行う。

**4)-2 脱落および中止の基準**

**4)-2-1 脱落の基準**

次のいずれかに該当する場合は脱落例とする。

・研究参加辞退の被験者

・同意撤回の被験者

・登録以降来院しない被験者

**4)-2-2 中止の基準**

次のいずれかに該当する場合は本研究を中止する。

・研究全体が中止された場合

・その他の理由により、医師が研究を中止することが適当と判断した場合

**4)-3 研究の中止・中断・継続の検討**

主任研究者は、1)予定症例数を達成することが困難と判断された時、2)倫理委員会等による実施計画書などの指示に対して受け入れが困難な時、研究実施を中止・中断・継続するか否かを検討する。

**4)-4症例報告書の作成と報告**

症例報告書の作成と報告は研究責任者、分担研究者の責務である。分担研究者は本試験に登録した全症例について症例報告書を作成し、また、データの質の確保に努める。

**4)-5 問題発生時の対応**

研究参加者・被検者からの問い合わせには、研究責任者、研究分担者が中心となって対応する。また、不測の事態が生じた場合は、研究責任者が、国立循環器病研究センター倫理委員会に問題点と対応処置を諮るようにする。

**5）研究期間**

　予定研究期間：倫理委員会承認日～2021年3月31日

うち症例登録期間：倫理委員会承認日～2019年3月31日

　　追跡調査期間：倫理委員会承認日～2020年3月31日

**6)** **インフォームド・コンセントを受ける手続等**

**6)-1 研究参加の任意性**

本研究への研究対象者の参加もしくは不参加の自由を尊重し、その任意性を確保するため、以下の手続で本研究を実施する。

**6)-2** **同意取得に関する手続**

研究責任者または研究分担者は、研究対象者が本研究に参加するかどうかを意思決定するために、説明文書を用いて説明し、研究参加への検討をするための十分な時間を設けたうえで、自由意思による研究参加への同意を本人から文書により受ける。

**6)-**3 **インフォームド・コンセントを受けるための説明事項**

説明文書には、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に定められた以下の事項を記載する。ただし、患者を意図的に誘導するような記載をしてはならない。

1. 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
2. 研究機関の名称及び研究責任者の氏名
3. 研究の目的及び意義
4. 研究の方法及び期間
5. 研究対象者として選定された理由
6. 研究対象者に生じる予測されるリスク及び利益
7. 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨
8. 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨
9. 研究に関する情報公開の方法
10. 被験者等の求めに応じて、他の被験者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究実施計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
11. 個人情報等の取扱い
12. 試料・情報の保管及び廃棄の方法
13. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
14. 被験者等及びその関係者からの相談等への対応
15. 被験者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容
16. 研究の実施に伴い、被験者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、被験者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い
17. 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容

18) 被験者から取得された試料・情報について、被験者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

**6)-4 同意撤回または参加拒否を申し出た場合**

一旦研究対象者より同意を得た場合でも、研究対象者は不利益を受けることなく、いつでも同意を撤回することができる。同意撤回以降は、その後の本研究に関する情報等の追加収集は行わない。しかし、同意撤回以前に収集した研究対象者の情報については、本研究において使用ができるものとする。

同意撤回の申出先および担当者は説明文書に記載の通りとする。研究参加に同意した研究対象者から、同意撤回の意思表示があった場合、その旨をカルテの記録に残し、撤回意思に従った措置を講じたことを研究対象者に説明する。

**7）研究対象者の負担とリスク、利益の総合評価**

**7)-1 研究対象者の負担とリスク、およびそれらを最小化する方策**

本研究の研究対象者には１回当たり10cc、1年に計5回50ccの採血が伴う。しかし、これによる貧血増悪のリスクは極めて低い。また、診療の採血と同時に実施するので、研究用採血に伴う穿刺はない。心筋組織検体についても、診療上必要とし、心筋生検を行った場合にのみ、集積することとする。また、個人情報については、データを匿名化して保存し、情報漏洩が無いように、細心の注意を払う。

**7)-2** 研究対象者の利益および研究がもたらす利益

本研究において周産期心筋症の病因や診断マーカー、予後予測因子が明らかとなれば、研究対象者と同じ病気を有する患者診療に得られた知見を還元することで利益や恩恵を与える可能性がある。研究対象者にとって直接的な利益はない。

**7)-3 負担とリスク、利益の総合評価**

本研究がもたらす総体としての利益は、本研究に伴う負担とリスクを正当化するものであると考えている。

**8）費用負担に関する事項**

　この研究は一部の採血検査、心臓超音波検査については通常の診療の範囲内で行われる。その費用は被験者の負担となる。通常診療範囲外の検体検査費用は、研究費（文部科学研究費補助金　基盤研究（C）15K09112「妊娠高血圧症候群に合併した周産期心筋症の発生機序と血管障害性マーカーの探索研究」研究代表者：神谷千津子）より支出される。

**9)** **試料・情報の保管**

**9)-1 試料・情報の管理方法**

本研究の試料・情報については下記の対応を順守して管理する。

1. 研究試料は、研究責任者の責任の下、国立循環器病研究センター　RI棟３階試料調整室に保管する。
2. 研究情報は、EDCデータセンター（AHIT株式会社　大阪市北区梅田2-2-2-19）のサーバー上に保管し、パスワードロックによるアクセス制限を行い、研究に関与する者以外からアクセス出来ないように厳重に管理する。

**9)-2** 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

miRNA測定については、分担研究先である東京大学医学部循環器内科（研究責任者　瀧本英樹）で行う。匿名化後の個人情報を含まない資料（年齢、妊娠高血圧の有無、心エコーデータをパスワードロックのかかるファイル形式の電子データ化）/試料（血液）を東大病院東研究棟3階旧CBI実験室へ宅配便にて送付する。提供予定は２０１８年３月まで、提供記録は本研究の終了報告から５年間保管する。

* 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

本研究は新規患者発生ベースでのレジストリー研究のため、既存試料・情報の提供のみを行う機関をあらかじめ特定することが困難である。心不全妊産褥婦の診断治療を行うような、高次医療機関の循環器科、産婦人科、救急科に所属する医師から、試料・情報の提供を受けることが想定される。

・　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の確認方法

　　　研究目的で当センターへ試料・情報を提供することについて提供元機関において研究対象者から 文書でインフォームド・コンセントを受ける。当センターの研究者は、提供元機関における [説明同意文書の内容を、EDCデータセンターへのデータ登録時に確認する。

　・提供を受ける試料・情報の項目

■試料：［血液15ml、心筋生検症例では、組織プレパラート数～10枚］

■情報：本研究計画書に添付のデータシートにある項目

**9)-3 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。

・研究試料の保存期間は、論文発表後5年間とする。

その後、他研究への二次利用に不同意の試料はオートクレーブ処理、電子データはデータ削除を行い、特定の個人を識別できないようにして、廃棄可能とする。

試料・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、周産期・婦人科リサーチナース井上典子が周産期・婦人科データ室内で保管する。

**9)-4 試料・情報の二次利用**

本研究で得られた試料・情報のうち、 周産期心筋症研究や医学研究目的への二次利用に同意を頂いた症例では、新たな実施計画書を作成の上、倫理委員会の承認を得た上で二次利用を進める。

**10）知的所有権に関する事項**

　将来、研究の成果が知的財産権を生み出す可能性があり、その場合、当該知的財産権は国や研究者などに属し、被験者には帰属しないことを説明者が被験者に説明する。

**11）倫理的配慮**

　本研究計画は、厚生労働省・文部科学省の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）」に従って作成・修正されている。事前に本研究の主旨を、アンケート調査施設に充分に説明したうえで実施する。また、得られたいかなる個人情報についても秘密が厳守されることを保証する。

**12）独立行政法人個人情報保護法に基づく追記事項**

得られたいかなる個人情報についても秘密が厳守されることを保証する。また、利用者識別を確実に行い不要・不法なアクセスを防止する等、データの安全管理については厳重に実施する。統計結果を公開する際には、アンケート質問事項のうち、個人が特定されない項目を集計・解析したもののみ、発表する。個人情報の取得に明示された利用目的の変更が倫理的範囲を超えると考えられる場合には被験者の再同意を取得する。

**13）機密保持に関する事項**

本研究計画書の開示は、本研究の関係者に限定する。倫理審査委員会への提出、研究対象者への開示等の場合を除き、研究代表者の合意なしに第三者へ開示することを禁止する。

**14)　研究対象者等からの相談等への対応**

本研究に関する相談に関しては、説明文書に問い合わせ先を記載することにより対応する。

**15)　利益相反**

本研究ならびに研究関係者における利益相反はない。

**16）研究計画の変更**

本研究計画の変更、追加、削除などの必要性が生じた場合には、それらの可否について国立循環器病研究センター倫理委員会の承認を得る。研究者の職名変更等の軽微な変更は、倫理委員会の承認を要しないこととする。

**17）研究機関の長への報告**

研究責任者は、年に1回の頻度で研究の進捗状況を、また研究終了時に研究成果を、国立循環器病研究センターの所定書式にて国立循環器病研究センター理事長に報告する。