

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。

5)-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。

5)-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。

6) 研究期間

倫理委員会承認時から平成27年3月31日までを予定している。エントリーは倫理委員会承認時から平成26年3月31日まで

7) 予測される危険性

採血については、診療上必要と判断されるときに同時に検体採血（検体量10 mL）も施行することとし、本研究のためだけに侵襲的検査をすることはしないようにする。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。

8) 被験者の利益及び不利益

利益：検査異常がある場合を除き、調査対象の個人に対しての、直接利益はないと考えられる。

不利益：診療上の採血・心筋生検時に検体を採取する予定のため、不利益も特にないと考える。

9) 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、当該研究費（厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服事業「わが国初の周産期心筋症の診断治療指針を作成するための臨床研究」研究代表者 神谷千津子）より支出される。

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「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日改正）」に従って作成されている。事前に本研究の主旨を、アンケート調査施設に十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し不要・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。

「周産期心筋症（産褥心筋症）の発症に関する前向き研究」についての説明文書

【研究への協力の任意性と撤回の自由】

この研究への協力の同意はあなたの自由意思で決めてください。強制いたしません。同意しなくてもあなたの不利益になるようなことは一切ありません。

また、一旦同意した場合でも、あなたが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ます。その場合は、それまでに得られた検査結果を研究に使用することはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合など、検査結果などを廃棄することができない場合があります。

【研究目的】

周産期心筋症（産褥心筋症）は、これまで全く心臓病の既往のない健康な女性が、妊娠・出産を契機に心不全を発症し、最重症の場合死亡にも至る深刻なご病気です。平成21年に行った調査では、わが国における発症率は約2万分娩に1人でありましたが、欧米では約3千分娩に1人と高率であります。この発症率の違いは、わが国では病気の存在が知られていないために、診断が十分なされていない可能性も考えられています。また、発症原因や周産期心筋症に特化した診断検査も現時点では分かっていません。

そこで、本研究では、周産期心筋症の患者様にご協力頂き、臨床経過について調査をするとともに、血液検査を行い、病因の解明や診断検査の開発を目指すものであります。

また、カテーテル検査で心筋生検という検査をおこなった患者様におきましては、その組織検体もあわせて研究に使用させていただきます。

【研究方法】

本研究の対象となる方と、検査時期です。

- 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
- ② 心臓超音波検査上、心機能の低下を認める（左室駆出率が50%未満）
- 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

検査時期：診断時・2週後・3ヵ月後・半年後・1年後

	入院時	1~2週間後	3ヶ月後	6ヶ月後	1年後
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、 γ GTP、CRP、血球検査（白血球、赤血球、血小板数など）など

【研究計画書等の開示】

あなたが希望される場合、この研究の研究計画の内容を見ることができます。

【予測される危険性及びその対応】

採血検査（約15mL）は、診療上の検査とタイミングをあわせて行います。また、心筋生検を行った方のみ、組織検体を研究にも使用させていただきます。この研究のために新たにこれらの検査を追加することはありません。また、超音波検査については、母体にも胎児にも危険性や問題が発生することはありません。

【研究協力者にもたらされる利益及び不利益】

この研究の結果があなたにもたらす直接的な利益はないと考えられます。ただし、患者様にとっては、この研究の結果、あなたの病気に関して、早期診断が出来たり、新たな治療法が考え出されたりすることがあるかもしれません。

【費用負担に関すること】

この研究に必要な検査費用は、厚生労働省の科学研究費から支出されますが、研究以外のあなたの妊娠・出産に対する通常の診療費については、これまで通りあなたの負担となります。なお、この研究による交通費、謝金等の支給はありません。

【知的所有権に関すること】

この研究の結果として特許権等が生じる可能性があります。その権利は研究機関、共同研究機関及び研究遂行者などに属し、あなたには属しません。また、その特許権等に関して経済的利益が生じる可能性があります。これらについても権利はありません。

【倫理的配慮】

この研究は、倫理委員会などで研究計画書の内容及び実施の適否等について、科学的及び倫理的な側面が審議され承認されています。また、研究計画の変更、実施方法の変更が生じる場合には適宜審査を受け、安全性と人権に最大の配慮をいたします。

【個人情報の保護に関すること】

検査データは個人情報の一つですので、厳重に保護されるべきものです。個人情報は解析を行う際には匿名化され、個人情報と診療情報は別になります。この研究により得られた成果は学会発表や雑誌、データベースなどで公表されることがありますが、その際には匿名化により個人の特特定はできなくなります。得られた解析結果は厳重に保管され、秘密は守られます。この研究で利用される個人情報のすべては、行政機関個人情報保護法に基づき適正に管理されます。また、この研究での血液検査の一部は、他大学の研究室で行います。他大学へ検体を送付する時点で、匿名化し、個人情報が漏洩しないよう細心の注意を払います。

平成 年 月 日
(説明者)
所 属
氏 名

（署名または記名・押印）

お問い合わせ先：国立循環器病研究センター

大阪府吹田市藤白台 5-7-1 TEL(06)6833-5012
周産期・婦人科医長 桂木 真司(内線 8735)
神谷 千津子(内線 8681)

「周産期心筋症（産褥心筋症）の発症に関する前向き研究」についての同意書

国立循環器病研究センター 病院長 殿

私は、当該研究の目的、内容、安全性及び危険性等について、説明文書に基づき説明しました。

平成 年 月 日

(説明者) 所 属

氏 名 _____

(署名または記名・押印)

私は、「周産期心筋症（産褥心筋症）の発症に関する前向き研究」（主任研究者 桂木真司）に関して、その目的、内容、利益及び不利益を含む下記の事項について担当者から説明文書を用いて説明を受け、理解しました。また、同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること、そのことによって何ら不利益を生じないこと、疑問があればいつでも質問できることについても説明を受け納得しました。

つきましては、私自身の自由意思により研究への協力に同意します。

- ・ 研究への協力の任意性と撤回の自由
- ・ 研究目的及び内容
- ・ 研究計画書等の開示
- ・ 予測される危険性及びその対応
- ・ 研究協力者にもたらされる利益及び不利益
- ・ 費用負担に関すること
- ・ 知的所有権に関すること
- ・ 倫理的配慮
- ・ 個人情報の保護に関すること

研究協力内容としては、

- 採血検査、（施行した場合には心筋検査）、心臓超音波検査について参加します。得られた検体は、検査後速やかに破棄してください。
- 採血検査、（施行した場合には心筋検査）、心臓超音波検査について参加します。得られた検体は、凍結保存し、今後、周産期心筋症に関わる新たな検査項目が発生した場合に、追加検査を行うことに同意します。

平成 年 月 日

氏 名 _____

(署名または記名・押印、ご家族の代筆可)

住 所 _____

電話番号 () _____

(資料 1-②)

(様式 1)

研究許可申請書

提出日 平成 23 年 9 月 1 日

国立循環器病研究センター総長 殿

申請者 所属 周産期・婦人科部
(研究責任者) 職名 医長
氏名 桂木 真司 印

国立循環器病研究センター倫理委員会規程第 7 条第 1 項に基づき、以下のとおり新規研究の実施につき、許可申請いたします。

1 研究課題名 周産期（産褥）心筋症患者における遺伝子解析研究		
2 当センターにおける共同研究者（研究責任者以外を記載）		
所属（施設名、部署名）	職名	氏名
国立循環器病研究センター 周産期・婦人科部	医師	神谷 千津子
国立循環器病研究センター 糖尿病・代謝内科	医長	岸本 一郎
国立循環器病研究センター 研究所 生化学部	室長	徳留 健
国立循環器病研究センター 研究所 再生医療部	研究員	大谷 健太郎
3 当センター内の連絡窓口 ◎氏名 <u>神谷千津子</u> 内線番号 <u>8681</u> メールアドレス <u>chiz@hsp.nvvc.go.jp</u>		
4 添付書類		
<input checked="" type="checkbox"/> 研究実施計画書 <input checked="" type="checkbox"/> 説明・同意文書 <input type="checkbox"/> 症例報告書／調査票 <input type="checkbox"/> 質問票（自記式、インタビュー式） <input type="checkbox"/> その他 _____ <input type="checkbox"/> 「迅速審査・付議不要 希望書」（様式 3）		
事務局記載欄（本欄は記載しないでください） 研究課題番号： _____ 案件番号： _____ 審査開始日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 コメント： _____	試験デザイン <input type="checkbox"/> 無対照臨床試験 <input type="checkbox"/> コホート研究（既存資料） <input type="checkbox"/> 比較対照臨床試験 <input type="checkbox"/> コホート研究（前向き） <input type="checkbox"/> 横断研究 <input type="checkbox"/> 症例対照研究 <input type="checkbox"/> 登録研究 <input type="checkbox"/> その他※アウトカム研究に <input type="checkbox"/> 該当する <input type="checkbox"/> 該当しない _____	受領印

5 研究区分/属性

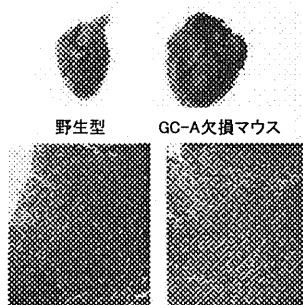
- ・ 研究期間 研究許可日（あるいは 年 月 日） ～ H27 年 3 月 31 日
- ・ 適用となる指針 臨床研究に関する倫理指針
疫学研究に関する倫理指針
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
遺伝子治療臨床研究に関する指針
ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する倫理指針
ヒトES細胞の樹立及び使用に関する倫理指針
特定胚の取扱いに関する指針
- ・ 介入の有無 有 無 ※有の場合は以下より種別を選択
医薬品 医療機器 手術 放射線 看護ケア 栄養指導
その他 _____
- ・ 人由来の材料の利用の有無 有（侵襲性あり） 有（侵襲性なし） 無
- ・ 既存資料等の利用の有無 既存資料など以外の情報に関わる資料 既存資料のみ
- ・ 研究資金の有無 有 無 ※有の場合は以下より資金源の種別を選択し、()内に主任研究者/研究代表者名と所属を付記すること
厚生労働科学研究 (神谷千津子、国立循環器病研究センター)
厚生科研以外の公的研究費 ()
循環器病研究開発費 ()
財団研究費 ()
受託研究費・共同研究費 ()
その他 _____ ()
- ・ 単施設研究/多施設共同研究の別 単施設研究（センター内の複数施設を含む）
多施設共同研究（主任研究者 分担研究者）
- ・ 予定登録数 研究全体の予定： 30
当センターにおける予定： 10
- ・ 匿名化の有無 連結不可能匿名化 連結可能匿名化 匿名化しない
- ・ データマネジメントの有無 有（場所 _____） 無
- ・ モニタリングの有無 有 無
- ・ インフォームド・コンセントの有無 有 無 ※有の場合は以下のどちらか選択
文書による同意
説明内容および被験者から受けた同意に関する記録作成
- ・ 健康被害に対する補償の有無 有 無 ※有の場合は以下のどちらか選択
補償保険での対応
保険診療内での対応
その他 _____
- ・ 利益相反の有無 有 無
- ・ 臨床試験登録の有無 有 登録予定 無 ※有の場合は登録先/登録No.を以下に記載
登録先：UMIN-CTR 日本医師会治験促進センター JAPIC
登録No.： _____

6 研究の概要

6.1 背景 (研究実施の根拠) (記載必須)

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、かつ病因についてもほとんど分かっていない。そこで、本研究グループでは、当センター倫理委員会の承認を受け、平成 21 年に後ろ向き全国調査を、平成 22 年 10 月からは、前向き症例登録研究を実施している。後ろ向き調査では 102 症例の登録を得、結果、本邦における周産期心筋症患者の 43% に高血圧症 (妊娠高血圧症候群または慢性高血圧症) が合併していること、高血圧症合併患者が非合併患者よりも、長期予後が良いことが判明した。この結果から、もともと一部には拡張型心筋症や心筋炎などの病因雑多な患者が混じっていると考えられる周産期心筋症の中で、高血圧合併群は独自の病態を持つ一群と考えられた。¹ 一方、欧米からは家族性拡張型心筋症の遺伝子保因者が、周産期心筋症の定義に当てはまる形で心不全を発症していることが相次いで報告され、これまで周産期心筋症とされてきた患者の一部が、やはり拡張型心筋症であることが、遺伝子レベルで判明してきている。²⁻³ そこで、真の意味での周産期心筋症の病因・病態を解明し、診断治療へ応用するためには、拡張型心筋症の遺伝性素因を有する患者を把握し、高血圧合併周産期心筋症の病態に迫る必要があると考える。

当センター研究所では、ANP(心房性利尿ペプチド)・BNP(脳性利尿ペプチド)の受容体である Guanylyl cyclase (GC)-A 受容体を欠損した遺伝子改変マウスが、高血圧モデルマウスとして研究されている。本研究グループは、この遺伝子改変マウスの雌が、妊娠授乳に伴って血圧上昇と心拡大・心肥大を示し、高血圧合併周産期心筋症モデルとなりえることを見出した(左図)。GC-A 遺



子多型((CT)n=6 polymorphism)は日本人における高血圧発症因子として報告されており、その保因頻度も一般人口において 100-200 人に 1 人と高い。⁴ そこで、本研究は、周産期心筋症患者において、家族性拡張型心筋症の主な原因遺伝子と GC-A 遺伝子などの解析を行い、当該疾患における遺伝因子解明を目指す。本研究の成果は、疾患特異的な診断検査の開発や、ハイリスク群の早期診断・予防、さらには、病態の解明と新たな治療法開発の基盤になると、期待される。

1. Kamiya C. et al. Different Characteristics of Peripartum Cardiomyopathy between Complicated with and without Hypertensive Disorders. Circulation Journal. in printing
2. van Spaendonck-Zwarts KY. et al. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. Circulation. 2010; 121: 2169-2175
3. Morales, A. et al. Rare variant mutations in pregnancy-associated or peripartum cardiomyopathy. Circulation. 2010; 121: 2176-2182
4. Usami S. et al. Association of CT dinucleotide repeat polymorphism in the 5'-flanking region of the guanylyl cyclase (GC)-A gene with essential hypertension in the Japanese. Hypertens Res. 2008 Jan;31(1):89-96.

6.2 目的・方法・対象

- 研究実施計画書に計画書の内容をまとめた「研究概要」の章があり、以下の情報が全て記載されている (本項の記載は省略)
- 研究実施計画書に計画書の内容をまとめた「研究概要」の章なし

7 倫理的事項

7.1 研究の対象とする個人の人権の擁護

本研究計画は、厚生労働省・文部科学省の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従って作成されている。事前に本研究の主旨を、被検者に十分に説明したうえで、同意を得た患者のみを対象とする。また、匿名化を行い、遺伝情報が外部に漏れないよう配慮する。個人を特定できる情報は連結可能匿名化を用いて管理する。また、国立循環器病研究センター以外の施設で採取した試料は、センターに届けられる前にすべて匿名化されるので、個人が特定されて遺伝情報が漏洩する危険をなくす。試料の施設外への搬出の際には Material transfer agreement (MTA) を取り交わし、試料管理の責任の所在を明らかにする。

7.2 被験者に理解を求め同意を得る方法

別紙説明と同意文書にて、主治医より説明を行い、同意を得ることとする。

7.3 研究によって生ずる個人への不利益と医学上の利益又は貢献度の予測

本研究では、誰の遺伝子を解析した結果であるかが管理担当医以外にはわからないように、匿名化を行って、個人情報と厳重に管理する。遺伝子解析の結果によって、被検者に不利益が生じないよう最大限に注意する。周産期心筋症の既往患者は、次回妊娠がハイリスクとされ、心機能回復後の内服継続をどうするかも現時点では判断根拠となるものが少ない。本研究結果によって、次回妊娠の可否や内服継続の判断がしやすくなる直接的な利益があると考えられる。

医学的貢献度としては、本研究によって周産期心筋症の一部は遺伝子的要因であることが解明されれば、発症予防や早期診断、予後予測が可能となり、妊産婦死亡の減少につながると期待される。また、病因解明につながる新たな見地となる。

7.4 個人情報の保護への取り組み

個人情報は連結可能匿名化を予定しているため、一切の情報は他のコンピューターと切り離されたコンピューターを使用し、外部記憶装置に記録させ、そのメディアはカギをかけて厳重に保管する。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。結果を公開する際には、個人が特定されないよう配慮し、発表する。

注意事項：本様式の項目を記載するにあたっては、できるだけ簡潔に記載すること。

研究計画書 「周産期心筋症（産褥心筋症）における遺伝子解析研究」

1) 研究協力の任意性及び撤回の自由

この研究への協力の同意は被験者の自由意思で決める。同意されなくても、被験者の不利益になるようなことはない。いったん同意した場合でも、被験者が不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができる。

2) 研究の目的

2)-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、かつ病因についてもほとんど分かっていない。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 21 年に後ろ向き全国調査（「妊娠関連の心筋症（周産期心筋症・産褥心筋症）の発症に関する研究」）を、平成 22 年 10 月からは前向き症例登録研究（「周産期心筋症（産褥心筋症）の発症に関する前向き研究」(M22-46)）を実施している。後ろ向き調査では、102 症例の登録を得、結果、本邦における周産期心筋症患者の 43% に高血圧症（妊娠高血圧症候群または慢性高血圧症）が合併していること、高血圧症合併患者と非合併患者の急性期心機能や、母体死亡も含めた急性期予後は同等であるにも関わらず、退院できた症例では、高血圧合併患者の方が 1 年後の心機能予後が良いことが判明した。この結果から、周産期心筋症のハイリスクである高血圧合併妊婦において、常に周産期心筋症を念頭に置いて診療に当たることにより、心不全の早期診断治療のみならず、予防が出来る可能性が示唆された。また、拡張型心筋症や心筋炎など病因雑多な患者が混じっていると考えられる周産期心筋症の中で、高血圧合併群は独自の病態を持つ可能性が大いに考えられた。

一方、遺伝性心筋症の遺伝子保因者が、周産期心筋症の診断定義に当てはまる形で心不全を発症していることが相次いで報告され（2010 Circulation）、これまで周産期心筋症とされてきた患者の一部はやはり拡張型心筋症であることが、遺伝子レベルで判明してきている。そこで、拡張型心筋症や心筋炎といった異なる疾患の患者を排除し、真の周産期心筋症の病因・病態を解明するためには、拡張型心筋症の遺伝性素因を有する患者を把握し、それ以外の、特に最大多数を占める高血圧合併周産期心筋症の病態に迫る必要があると考える。

当センター研究所では、ANP(心房性利尿ペプチド)・BNP(脳性利尿ペプチド)の受容体である Guanylyl cyclase (GC)-A 受容体を欠損した遺伝子改変マウスが、高血圧モデルマウスとして研究されている。本研究グループは、この遺伝子改変マウスの雌が、妊娠授乳に伴って血圧上昇と心拡大・心肥大を示し、高血圧合併周産期心筋症モデルとなりえることを見出した。GC-A 遺伝子多型 ((CT)n=6 polymorphism) は日本人における高血圧発症因子として報告されており、その保因頻度も一般人口において 100-200 人に 1 人と高い。そこで、本研

究では、周産期心筋症患者における GC-A 遺伝子や家族性拡張型心筋症の主な原因遺伝子などの解析を行い、当該疾患における遺伝因子解明を目指す。本研究の成果は、疾患特異的な診断検査の開発や、ハイリスク群の早期診断・予防、更には病態解明と新たな治療法開発の基盤になると考える。

2)-2 研究の目的

周産期心筋症は、疾患定義が曖昧であり、一部拡張型心筋症や心筋炎など他の病因を持つ患者が含まれてしまうという雑多性も影響して、いまだ病因の解明に至っていない。一方、わが国における疫学調査からは、高血圧合併周産期心筋症が、独自の病態をもつことが示唆されている。

そこで本研究では対象患者における拡張型心筋症原因遺伝子と高血圧合併周産期心筋症に関与すると考えられる遺伝子について解析を行い、真の当該疾患における遺伝因子解明を目指す。

2)-3 研究デザイン

多施設共同遺伝子解析研究

(周産期心筋症(産褥心筋症)の発症に関する前向き研究(M22-46)にも連携)

3) 研究責任者及び研究組織

1. 研究責任者：国立循環器病研究センター 周産期・婦人科医長 桂木 真司
2. 分担研究者：国立循環器病研究センター 周産期・婦人科医師 神谷千津子
国立循環器病研究センター 動脈硬化代謝部医長 岸本 一郎
国立循環器病研究センター研究所 生化学部室長 徳留 健
国立循環器病研究センター研究所 再生医療部研究員 大谷 健太郎

4) 研究の対象及び方法

4)-1 対象

対象施設：当センターと平成22年10月から実施している前向き症例登録研究協力施設（平成23年7月現在、A病院、B病院、C病院、D病院。今後新たに参加する施設については、順次倫理委員会へ変更申請を行い、承認を得る）

対象疾患：周産期心筋症患者

本研究におけ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) < 50%
- 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

4)-2 方法

当院で経過観察中の周産期心筋症患者(新規・既往を問わず)と、前向き症例登録研究協力患者において、患者さん用説明文書(別紙1)に基づいた十分な説明のもとに同意(別紙2)が得られた場合に、静脈血 10mL を採取し、遺伝子解析を行う。

4)-3 研究実施手順

研究の目的及び要件について主治医が患者に説明し、患者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。

試料提供者から提供された試料は、連結可能匿名化した後に、血球試料から DNA を調製し、GCA 関連遺伝子の変異および多型、DCM 関連遺伝子(LMNA, TNNT2 など)を解析する。

他機関で採取された患者試料は国立循環器病研究センター研究所に持ち込む前に匿名化し、国立循環器病研究センター研究所にて遺伝子解析をする。外部から試料を移入する場合は、添付書類のような Material transfer agreement (MTA)を取り交わす。

4)-4 調査・検査項目

【病歴】発症時の年齢、経産回数、身長、体重、妊娠前の合併症(高血圧など)、家族歴、喫煙歴、妊娠経過、妊娠中の合併症(妊娠高血圧症候群など)、分娩方法、発症時期、発症時体重、血圧

【心機能データ】診断時の NYHA / LVDd/Ds / %FS / LVEF / BNP

退院時の NYHA / LVDd/Ds / %FS / LVEF / BNP、内服薬

1年後の NYHA / LVDd/Ds / %FS / LVEF / BNP、内服薬

検体採取時の NYHA / LVDd/Ds / %FS / LVEF / BNP、内服薬

【遺伝子関連】GC-A 関連遺伝子、DCM 関連遺伝子(LMNA, TNNT2 など)(今後新たに候補遺伝子となったものについては、その都度倫理委員会への変更申請を行い、承認を得た上で実施する。)

4)-5 目標症例数

目標症例数：30 例

(前向き症例登録では、年間約 10 例の登録を見込んでいる。その半数で遺伝子解析の同意を得られると仮定し、かつ当センターにおける患者概数より計 30 例と設定する。)

5) 研究管理に関する事項

5)-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。

5)-2 脱落および中止の基準

5)-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

5)-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

5)-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。

5)-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。研究責任者は本研究の実施状況について定期的に文書で報告を行う。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。

5)-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。

6) 研究期間

倫理委員会承認時から平成27年3月31日までを予定している。提供者が、試料を新たに計画・実施される遺伝子研究に使用されることに同意を表明したものに關しては長期間保存し、試料を遺伝的素因の研究以外の目的に用いる場合は、改めてその研究計画書を倫理審査委員会において承認を受ける。

7) 予測される危険性

採血については、出来るだけ診療上必要と判断されるときに同時に検体採血（検体量10mL）も施行することとし、本研究のためだけに侵襲的検査をすることが少ないように配慮する。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。

8) 被験者の利益及び不利益

利益：周産期心筋症の既往患者は、次回妊娠がハイリスクとされ、心機能回復後の内服継続をどうするかも現時点では判断根拠となるものが少ない。

本研究結果によって、次回妊娠の可否や内服継続の判断がしやすくなるなどの利益があると考えられる。遺伝的素因が判明した場合に、本人だけではなく血縁者の発症予防や、早期診断などができる可能性がある。

不利益：本研究では、誰の遺伝子を解析した結果であるかが管理担当医以外にはわからないように、匿名化などを行って、個人情報 を 厳重に管理する。しかし、遺伝子解析の結果によっては、就職・結婚・保険などへの加入など、様々な法的社会的問題を招く可能性があり、こうした不利益が起こらないよう、十分注意し、管理体制を組織する。それ以外の不利益は特にないと考える。

9) 個人情報の保護の方法

本研究が対象とする試料等に付随する個人情報は、個人情報管理者である、国立循環器病研究センター研究所副所長 妙中義之において管理され、保護される。採血は、各施設の主治医もしくは検査部が行う。センター内においては試料採血・保管の際に、センター外施設にあっては、試料移送の際に割り付け番号により匿名化を行う。匿名化のタイミングは採取した後であり DNA を調製する前である。即ち、匿名化された試料から DNA を調製する。試料（血液、抽出した DNA）は、再生医療部内冷凍庫に保管する。全ての試料は連結可能匿名化する。再連結は分担研究者 神谷千津子により行う。外部へ試料を移送する場合や、外部から試料を移入する場合は、添付書類のような Material transfer agreement (MTA) を取り交わす。データの保管は、パスワードで守られたコンピュータで管理する。コンピュータは鍵のかかる場所に保管する。利用目的が変更された場合は、個人情報の取得に明示された利用目的の変更が合理的な範囲を超えると判断できる場合には、再同意を取得する。

10) 費用負担に関する事項

この研究はBNP測定、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、当該研究費（厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服事業「わが国初の周産期心筋症の診断治療指針を作成するための臨床研究」研究代表者 神谷千津子）などから支出される。

11) 知的財産権に関する事項

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。

12) 倫理的配慮

本研究計画は、厚生労働省・文部科学省・経済産業省の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従って作成されている。事前に本研究の主旨

を、被検者に十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。

13) 遺伝情報の開示に関する考え方

本研究は、周産期心筋症の遺伝的背景を明らかにする研究である。患者は、本遺伝子異常により通常は疾患に罹患するものではなく、本遺伝子異常がこれら疾患のリスクを上げていると考えられる。したがって、個人の遺伝子解析の結果はその人の健康状態などを評価するための情報としては不十分であるので、基本的には遺伝子解析結果を開示しない。しかし、本人が開示を希望した場合もしくは遺伝子情報が治療に関して重要な情報と考えられる場合は開示する。

14) 研究実施前提供試料等を使用する場合の同意の有無、内容、提供時期、三省指針への適合性

研究実施前提供試料は使用しない。

15) 試料等または遺伝情報を外部の機関に提供する場合や研究の一部を委託する場合の匿名化の方法等の事項（契約の内容を含む）

外部機関に遺伝子解析を委託する場合は、その都度倫理委員会に報告する。これらの試料は全て連結可能匿名化して行う。

16) 試料等の保存方法およびその必要性

試料等は、研究期間中は、国立循環器病研究センター再生医療部において保存する。

17) 試料等の廃棄方法およびその際の匿名化の方法

試料等の廃棄が必要な場合は、匿名化番号などをコンピューター上から完全に削除し、試料は分解して流すなどの方法により廃棄する。試料等の取扱い（破棄・変更）依頼書においては、本人の意思確認が困難な場合に限り、夫・両親・兄弟姉妹による代諾も可能とする。

18) 遺伝カウンセリングの必要性及びその体制

拡張型心筋症関連遺伝子などに対する遺伝カウンセリングの体制を整えている。

19) 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し不要・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、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。

「周産期（産褥）心筋症患者における遺伝子解析研究」についての説明文書

【研究への協力の任意性と撤回の自由】

この研究への協力の同意はあなたの自由意思で決めてください。強制いたしません。同意しなくてもあなたの不利益になるようなことは一切ありません。

また、一旦同意した場合でも、あなたが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ます。その場合は、それまでに得られた検査結果を研究に使用することはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合など、検査結果などを廃棄することができない場合があります。

【研究目的】

周産期心筋症（産褥心筋症）は、これまで全く心臓病の既往のない健康な女性が、妊娠・出産を契機に心不全を発症し、最重症の場合死亡にも至る深刻なご病気です。平成21年に行った調査では、わが国における発症率は約2万分娩に1人でありましたが、欧米では約3千分娩に1人と高率であります。この発症率の違いは、わが国では病気の存在が知られていないために、診断が十分なされていない可能性も考えられています。

周産期心筋症の原因は現時点では分かっていません。しかしながら、妊娠・分娩・産後の時期に心不全を発症し、検査上心臓が拡大して動きが低下している方が、周産期心筋症と診断されるため、原因が異なる病気が一様に診断されている可能性もあります。たとえば、もともと拡張型心筋症の方が、妊娠・出産を契機に心不全を発症されたような場合です。そこで、本研究では、周産期心筋症の患者様にご協力頂き、臨床経過について調査するとともに、血液による遺伝子検査を行い、拡張型心筋症や周産期心筋症の最大危険因子である高血圧の発症に関する遺伝子の検査を行い、病因の解明や診断検査の開発を目指すものであります。

《遺伝子とは》

遺伝子とは人間の身体をつくる設計図に相当するもので、ヒトには約3万個の遺伝子があると考えられています。人間の身体は、細胞と呼ばれる基本単位からなり、この細胞の中の核とよばれる部分に染色体があり、そこでDNAが遺伝子として働いています。人間の身体は、この遺伝子の指令に基づいて維持されています。

《遺伝子と病気》

ほとんどすべての病気は、その人の生まれながらの体質（遺伝素因）と病原体、生活習慣などの影響（環境因子）の両者が合わさって起こります。遺伝素因と環境因子のいずれか一方が病気の発症に強く影響しているものもあれば、がんや動脈硬化などのように両者が複雑に絡み合って生じるものもあります。遺伝素因は遺伝子の違いに基づくものですが、遺伝子の違いがあればいつも病気になるわけではなく、環境因子との組合せが重要です。

《遺伝子解析研究への協力について》

この研究は、周産期心筋症という病気に関係があると考えられる遺伝子などについて、その作りや働きを調べ、それらの病気に遺伝子が関係しているかどうかを調べることを目的としています。

【研究方法】

血液を通常の採血と同じ方法で約10ml採血します。採血にともなう身体の危険はほとんどありません。その血液から遺伝子（DNA）をとりだして、拡張型心筋症や高血圧症に関係する遺伝子の変化の有無を調べます。見つかった遺伝子の変化の意義を把握するために、臨床症状や通常の診療で行う臨床検査結果（血液検査、心臓超音波検査、心臓カテーテル検査など）の情報および予後を調査いたします。

遺伝子解析は国立循環器病研究センター研究所が担当します。また、血液、DNAなどの検体の保存も国立循環器病研究センター研究所で行います。

【研究計画書等の開示】

あなたが希望される場合、この研究の研究計画の内容を見ることができます。

【予測される危険性及びその対応】

採血は通常行われるものと同じで、身体の危険性はほとんどありません。侵襲を少なくするために、出来るだけ、診療上必要な採血と同時に行わせていただきます。

【研究協力者にもたらされる利益及び不利益】

遺伝子解析の結果、原因遺伝子の解明がなされれば、将来、同じような病気に苦しむ人々の早期発見、早期治療による重篤な合併症の予防が期待されます。この情報をもとに、患者さん本人だけではなく血縁者の方にも、病気の予防や、早期診断を試みることができる可能性があります。また、次回妊娠のリスク評価や内服治療の適応について判断する材料になる可能性もあります。

一方で、個人情報として、遺伝子情報は遺伝的素因を明らかにするものです。そのため取り扱いによっては、試料提供者にとって様々な法的社会的問題を招く可能性があります。

こうした不利益が起らないような管理体制を組織していますし、仮に起こったとしても適切な対処をいたします。

【個人情報の保護】

遺伝子解析結果は、基本的な個人情報の一つですので、厳重に保護されるべきものです。個人情報は遺伝子を調べる段階の前で、誰のものかわからないように匿名化され、国立循環器病研究センター内で、個人情報と検体はそれぞれ別の場所、別のものが管理します。

得られた解析結果は厳重に保管され秘密は守られます。また、個人情報と解析結果を結び付けることができる者を別にしており、この研究で利用される個人情報のすべては、独立行政法人個人情報保護法につき、適正に管理されます。

また、試料等または遺伝情報を外部の機関に提供する必要がある場合は、適切な計画書を作成し、倫理委員会等で承認が得られたのち、匿名化符号のみをつけた試料の受け渡しを行います。個人情報の受け渡しを行うことはありません。

【遺伝子解析結果の公表】

本研究では、未だ疾病との因果関係がはっきりしていない遺伝子についての検査であるため、原則的に結果はお伝えしません。しかしながら、研究の途上、結果をお知らせした方が有益であると判断された場合には、この限りではありません。

【遺伝子解析研究終了後の試料等の取り扱いについて】

あなたの血液は、この研究にのみ使わせて頂きますが、もし、あなたが同意して頂けるなら、血液から抽出したDNAあるいは血液から作製された試料は、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も、誰のものかわからない状態にして保存させて頂きたいと考えています。将来この試料を研究に用いるときには、改めて倫理委員会の審議を経て承認された後に使用します。あなたの試料を本研究の終了後保管させて頂くことに同意されるか、廃棄を希望されるかを同意書にご記入ください。なお、保管に同意して頂いた場合でも、いつでも変更できますから、担当医までお気軽にご相談ください。

【遺伝カウンセリングの体制について】

国立循環器病研究センターでは遺伝子カウンセリングについて、専門のスタッフによる対応を行っています。また、他の施設への紹介も出来ますので、疑問な事や相談の必要がありましたら、お気軽に担当医にご相談ください。

【費用負担に関すること】

この研究に必要な検査費用は、厚生労働省の科学研究費から支出されますが、研究以外のあなたの妊娠・出産に対する通常診療費については、これまで通りあなたの負担となります。なお、この研究による交通費、謝金等の支給はありません。

【知的所有権に関すること】

この研究の結果として特許権等が生じる可能性があります。その権利は研究機関、共同研究機関及び研究遂行者などに属し、あなたには属しません。また、その特許権等に関して経済的利益が生じる可能性があります。これらについても権利はありません。

【倫理的配慮】

この研究は、倫理委員会などで研究計画書の内容及び実施の適否等について、科学的及び倫理的な側面が審議され承認されています。また、研究計画の変更、実施方法の変更が生じる場合には適宜審査を受け、安全性と人権に最大の配慮をいたします。

平成 年 月 日

(説明者)

所 属

氏 名

_____ (署名または記名・押印)

お問い合わせ先：国立循環器病研究センター

大阪府吹田市藤白台 5-7-1 TEL(06)6833-5012

周産期・婦人科医長 桂木 真司 (内線 8735)

神谷 千津子(内線 8681)

「周産期（産褥）心筋症患者における遺伝子解析研究」についての同意書

国立循環器病研究センター 病院長 殿

私は、当該研究の目的、内容、安全性及び危険性等について、説明文書に基づき説明しました。

平成 年 月 日

(説明者) 所 属

氏 名 _____

(署名または記名・押印)

私は、「周産期（産褥）心筋症患者における遺伝子解析研究」（主任研究者 桂木真司）に関して、その目的、内容、利益及び不利益を含む下記の事項について担当者から説明文書を用いて説明を受け、理解しました。また、同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること、そのことによって何ら不利益を生じないこと、疑問があればいつでも質問できることについても説明を受け納得しました。

つきましては、私自身の自由意思により研究への協力に同意します。

- ・ 研究への協力の任意性と撤回の自由
- ・ 研究目的
- ・ 研究方法
- ・ 研究計画書等の開示
- ・ 予測される危険性及びその対応
- ・ 研究協力者にもたらされる利益及び不利益
- ・ 個人情報の保護
- ・ 遺伝子解析結果の公表
- ・ 遺伝子解析研究終了後の試料等の取り扱いについて
- ・ 遺伝カウンセリングの体制について
- ・ 費用負担に関すること
- ・ 知的所有権に関すること
- ・ 倫理的配慮

遺伝子結果について：本研究では結果はお知らせいたしません。ただし、研究の過程で病気との関係が見つかり、あなたがその結果を知ることが有益であると判断される場合、医師からあなたにその結果の説明を受けるか否かについて、問い合わせることがあります。（□の中にレ点を付けてください）

- 問い合わせを希望する。
- 問い合わせを希望しない。

遺伝子解析終了後の試料の取り扱いについて（□の中にレ点を付けてください）

試料は当該研究にのみ使用され、研究終了後破棄してください。

試料は当該研究終了後も上記病気に関連する他の研究を行うために管理保存され、
使用してください。

試料は当該研究終了後も医学的研究を行うために管理保存され、使用してください。

平成 年 月 日

氏 名 _____

(署名または記名・押印、ご家族の代筆可)

住 所 _____

電話番号 () _____