

経皮的僧帽弁接合不全修復システムを用いた僧帽弁閉鎖不全に対する治療介入の有効性と安全性に関する多施設レジストリー研究

変更対比表(第1.0.0版から第1.0.4版)

版	対象箇所	変更内容	前版の記載
第1.0.1版	11.2.同意取得に関する手続(P.4)	(右記下線部分削除) 経皮的僧帽弁接合不全修復システムを用いた治療を実施する施設の担当医は、研究対象者もしくは代諾者が本研究への参加に同意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もしくは代諾者から文書もしくは口頭により受ける。	経皮的僧帽弁接合不全修復システムを用いた治療を実施する施設の担当医は、研究対象者もしくは代諾者が本研究への参加に同意するかどうかを意思決定するために、 <u>本治療法の実施にあたっては全例登録が義務付けられていること</u> を含めて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もしくは代諾者から文書もしくは口頭により受ける。
第1.0.1版	11.2.同意取得に関する手続(P.4)	(下線部分追加) 自由意思による研究参加への同意を本人もしくは代諾者から文書もしくは口頭により受ける。 <u>なおPMSによる登録終了後から各施設の倫理委員会において本レジストリー研究が承認されるまでの間に本治療を実施した症例については、本登録研究の対象となる調査項目のうちデータ登録開始までに得られたデータを本登録研究のデータベースに登録するにあたり、オプトアウトの揭示を行ない、診療上収集された既存情報を登録する。</u> 認知症等の理由により被験者本人にインフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される場合、本研究では代諾者による同意及びその撤回を許容する。	自由意思による研究参加への同意を本人もしくは代諾者から文書もしくは口頭により受ける。 認知症等の理由により被験者本人にインフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される場合、本研究では代諾者による同意及びその撤回を許容する。
第1.0.2版	・表紙 ・24.研究の実施体制①主任研究者(P.8)	(代表理事交代につき変更) 平田健一 日本循環器学会代表理事(神戸大学循環器内科学教授)	小室一成 日本循環器学会代表理事(東京大学循環器内科学教授)
第1.0.3版	11.2.同意取得に関する手続(P.4)	(下線部分追加) 本登録研究の対象となる調査項目のうちデータ登録開始までに得られたデータを本登録研究のデータベースに登録するにあたり、オプトアウトの揭示を行ない、診療上収集された既存情報を登録することも可とする。 <u>なお、各施設の倫理委員会が承認する場合は、オプトアウトの揭示を行ったうえですべてのデータ登録を実施してかまわない。</u>	本登録研究の対象となる調査項目のうちデータ登録開始までに得られたデータを本登録研究のデータベースに登録するにあたり、オプトアウトの揭示を行ない、診療上収集された既存情報を登録する。
第1.0.3版	・24.研究の実施体制②研究事務局(P.8)	(移転につき変更) 住所: 〒101-0047 東京都千代田区内神田1-18-13 内神田中央ビル6階 機関名: 一般社団法人 日本循環器学会 Tel: 03-6775-9113 Fax: 03-6775-9115 E-mail: device@j-circ.or.jp	住所: 〒100-0011 東京都千代田区内幸町1-1-1 帝国ホテルタワー18階 機関名: 一般社団法人 日本循環器学会 Tel: 03-5501-0862 Fax: 03-5501-9855 E-mail: meeting@j-circ.or.jp
第1.0.3版	・24.研究の実施体制②データセンター(P.8)	(移転につき変更) 住所: 〒564-8565 吹田市岸部新町6-1 機関名: 国立循環器病研究センター・循環器病統合情報センター 責任者: 同センター長・宮本 恵宏 Tel: 06-6170-1070 Fax: 06-6170-1646	住所: 〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1 機関名: 国立循環器病研究センター・循環器病統合情報センター 責任者: 同センター長・宮本 恵宏 Tel: 06-6833-5012 Fax: 06-6872-2277
第1.0.4版	・14.1.資料・情報の管理方法(P5)	(部署名変更につき変更) 国立循環器病研究センター・オープンイノベーションセンター・情報利用促進部	国立循環器病研究センター・循環器病統合情報センター
第1.0.4版	・24.研究の実施体制③データセンター(P.8)	(部署名変更につき変更) 国立循環器病研究センター・オープンイノベーションセンター	国立循環器病研究センター・循環器病統合情報センター

経皮的僧帽弁接合不全修復システムを用いた僧帽弁閉鎖不全に対する治療介入の有効性と安全性に関する多施設レジ
ストリー研究

主任研究者：平田健一 日本循環器学会代表理事
(神戸大学循環器内科学教授)

第1.0.0版 2019年3月4日
第1.0.1版 2019年4月22日
第1.0.2版 2019年8月1日
第1.0.3版 2021年1月17日
第1.0.4版 2021年9月2日

目次

1. 研究の背景	1
2. 研究の目的	2
3. 研究デザイン	2
4. 研究対象	2
4.1. 選択基準	2
4.2. 除外基準	2
4.3. 研究対象者の抽出方法	3
5. 目標症例数およびその設定根拠	3
6. アウトカム	3
7. 研究の実施手順	3
8. 観察項目	3
9. 主な解析方法	3
10. 研究期間	3
11. 研究参加の任意性および撤回の自由	4
11.1. 研究参加の任意性	4
11.2. 同意取得に関する手続	4
11.3. 同意撤回または参加拒否を申し出た場合	4
12. 倫理的配慮	4
13. 個人情報の保護	5
14. 試料・情報の保管	5
14.1. 試料・情報の管理方法	5
14.2. 外部の機関との試料・情報の授受	5
14.3. 試料・情報の保存期間	6
14.4. 試料・情報の二次利用	6
15. 研究対象者の負担とリスク、利益の総合評価	6
15.1. 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	6
15.2. 研究対象者の利益および研究がもたらす利益	6
15.3. 負担とリスク、利益の総合評価	6
16. 研究対象者の費用負担	6
17. 研究対象者等からの相談等への対応	6
18. 研究資金	6
19. 利益相反	7
20. 知的所有権	7

21. 研究成果の公表	7
22. 研究計画の変更	7
23. 研究機関の長への報告	7
24. 研究の実施体制	7
25. 業務委託	8

1. 研究の背景

僧帽弁閉鎖不全（MR：mitral regurgitation）は加齢とともに罹患率が上昇し、予後に大きな影響を与えることから、超高齢化社会を迎えているわが国では重要な病態のひとつである。MR は器質的 MR と機能性 MR に大きく分けられる。器質的 MR は僧帽弁複合体の器質的異常に基づく病態である。一方、機能性 MR では、僧帽弁複合体には異常を認めないにもかかわらず、虚血性心筋症や拡張型心筋症など左心室の機能障害により二次的に MR が生じている。

器質的 MR においては、有症候性の場合、あるいは無症候性であっても左室リモデリングが過度に進行している場合には開心術（弁形成術/弁置換術）を行うべきとされている。しかしながら実臨床現場では、左室駆出率が高度に低下している、患者が高齢、過去に開心術の既往がある、肺など他臓器が併存疾患のために高度な機能障害を呈している、など手術リスクが高いと判断される場合には開心術を行わず薬物治療で経過を見られている。そのような患者は少なくないとされており、予後も不良である。機能性 MR においては、MR が予後を悪化させていることを示す観察研究は多く報告されているものの、MR は主病態ではない上に、開心術による治療介入の有効性に関して否定的な介入研究の結果が報告されていることもあり、いまだ有効な治療介入方針は確立していない。

このような手術を行わずに薬物療法で経過を見ざるを得ないと判断されている器質的 MR、あるいは機能性 MR において、手術介入に比べて低い治療リスクで MR に対する介入ができれば、これらの患者に対して有益であると推察される。近年、開心術のリスクの高い MR 患者を対象として、開心術を行うことなく MR の軽減を可能とする経カテーテル治療法が海外で開発されている。その中で現時点における経皮的僧帽弁接合不全修復システムである MitraClip® は最も多くの症例で使用されている。その安全性、有効性に関しては、介入研究の EVEREST II 試験や ACCESS-EU をはじめとする複数の観察研究などの結果をもとに、海外では一定の評価が得られている。しかしながら、従来の治療法に比べて明らかな優位性までは示されていないのも事実であることから、本治療法をわが国の患者に有効かつ安全に提供するためには、慎重な適応検討と安全かつ効果的な施術の実施が可能な施設において実施すると同時に、そのデータを蓄積して、わが国における本治療法の位置づけを確立していくプロセスが必要と考えられる。そこで 2018 年 4 月からのわが国における本治療法の保険診療下での実施開始に先立ち、日本循環器学会は日本心臓病学会、日本心不全学会、日本心血管インターベンション治療学会、日本心エコー図学会、日本心臓血管外科学会と共同で本治療法の適応基準、実施施設基準を策定し、その中で、本治療を施行した患者の全例登録を実施施設となるための必要条件とした。また、MitraClip® の添付文書にも「本品は関係学会の定める基準を満たす施設で使用する」と明記されている。この登録データを用いた全国的な治療実態調査を通じて、わが国における本治療法の効果、安全性について詳細に考察、検討することが必要である。

2. 研究の目的

本登録研究は、手術リスクの高い器質的ないし機能性 MR を有する患者に対する経皮的僧帽弁接合不全修復システムを用いた治療の安全性モニタリングを含む実態調査を目的とし、実施区や実施施設を認定する資料等としても本データを用いる。さらに本治療法の安全性や有効性を確立するために計画される他機関の研究に対してデータを提供し、わが国における臨床エビデンス構築をサポートすることも目的とする。そのために、日本循環器学会を主実施機関として日本心臓病学会、日本心不全学会、日本心血管インターベンション治療学会、日本心エコー図学会、日本心臓血管外科学会が協力し、データ集積管理ツール（EDC: Electronic Data Capture）を活用したオンラインレジストリーシステムを整備する。

3. 研究デザイン

- ① デザイン 多施設前向きコホート研究
- ② 優越の有無 無
- ③ 介入の有無 無
- ④ 試料の利用 無
- ⑤ 情報の利用 既存情報を利用

4. 研究対象

本登録研究は、2018 年 4 月以降に経皮的僧帽弁接合不全修復システムにて治療を受けた患者を対象とする。本登録研究で使用するデータは、本治療法の実態を調査するための全例登録によるデータであり、除外基準は設けない。なお、MitraClip®は 2018 年 4 月から保険適応となっており、国内で同デバイスを用いて治療される最初の 500 例に関しては、同デバイスを販売するアボットバスキュラージャパン（株）に対して市販後調査が義務付けられている。そこで、該当する 500 例については、研究倫理審査委員会承認後に、本登録研究の対象となる調査項目のデータを、対象患者から同意を得た上で（オプトアウト含む）、市販後調査で収集されているデータベースから本登録研究のデータベースにトランスファーすることとする。

4.1. 選択基準

- 1) 器質的ないし機能性 MR を有する。
- 2) 経皮的僧帽弁接合不全修復システムを用いた治療を実施されている。

4.2. 除外基準

なし

4.3. 研究対象者の抽出方法

通常診療として経皮的僧帽弁接合不全修復システムを用いた治療を受けた患者に対して本研究への参加を依頼する。

5. 目標症例数およびその設定根拠

目標症例数：定めない

目標症例数の設定根拠

本登録研究は手術リスクの高い器質的ないし機能性 MR に対する経皮的僧帽弁接合不全修復システムを用いた治療の実態調査を兼ねており、全例のデータを登録することが実施施設に義務付けられている。したがって、実施施設要件の変更がなされない限り、データ登録は継続される。

6. アウトカム

全症例において 2 年間のフォローを行い、死亡を含む臨床イベントや心不全重症度、心エコーのデータが登録される。

本登録研究で収集されたデータの提供を受けて、他機関の研究者（研究グループ）が本治療法の安全性や有効性を確立するために計画する研究では、各研究においてアウトカムが設定されることとなる。データの提供は、日本循環器学会において研究計画書が承認された研究のみが対象となる。

7. 研究の実施手順

経皮的僧帽弁接合不全修復システムを用いた治療の適応と診断され、同治療が実施された患者を登録対象とする。診療目的で収集された情報のみを利用して、データ集積管理ツールにてデータの収集を行う。初回登録後より、退院時、施術 30 日後、1 年後、2 年後に追跡調査を行う。

8. 観察項目

収集されるデータの項目は別途、添付資料、収集項目に示す。

9. 主な解析方法

本登録研究では、登録症例数、患者背景、治療後のエコーデータの推移、臨床イベントなどのデータを集計して適宜報告する。本登録研究のデータの提供を受けて他機関の研究者（研究グループ）が行う研究における解析方法は、日本循環器学会が審査する研究計画書に記載される。

10. 研究期間

本登録研究の予定研究期間

患者登録期間：研究倫理審査委員会承認日から5年間。ただし、延長する可能性がある。

データ登録期間：患者登録終了2年後まで

本登録研究で収集されたデータの提供を受けて行われる他機関の研究の予定研究機関：各研究において、日本循環器学会が審査する研究計画書に記載

11. 研究参加の任意性および撤回の自由

11.1. 研究参加の任意性

本登録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。

11.2. 同意取得に関する手続

経皮的僧帽弁接合不全修復システムを用いた治療を実施する施設の担当医は、研究対象者もしくは代諾者が本研究への参加に同意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もしくは代諾者から文書もしくは口頭により受ける。なおPMSによる登録終了後から各施設の倫理委員会において本レジストリー研究が承認されるまでの間に本治療を実施した症例については、本登録研究の対象となる調査項目のうちデータ登録開始までに得られたデータを本登録研究のデータベースに登録するにあたり、オプトアウトの揭示を行ない、診療上収集された既存情報を登録することも可とする。なお、各施設の倫理委員会が承認する場合は、オプトアウトの揭示を行ったうえで本登録研究のデータ登録を実施してかまわない。

認知症等の理由により被験者本人にインフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される場合、本研究では代諾者による同意及びその撤回を許容する。代諾者を許容する際の条件は、①未成年者であること、②成年であって、インフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される者であることとし、代諾者は①（研究対象者が未成年者である場合）親権者又は未成年後見人、② 研究対象者の配偶者、父母、兄弟姉妹、子・孫、祖父母、同居の親族又はそれら近親者に準ずると考えられる者（未成年者を除く。）とする。また、その際、研究対象者本人へは理解力に応じた分かりやすい言葉によるほか、挿絵や図表入りの書面を用いることにより本研究への参加及び参加の取り止めに對する理解を得ることに努め、賛意（インフォームド・アセント）を得るようにする。

11.3. 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。同意撤回以降に登録されたデータは解析対象に含めない。

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もしくは代諾者から、同意撤回の意思表示があった場合、その旨を同意撤回書若しくは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もしくは代諾者に説明する。

12. 倫理的配慮

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則ならびに「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

13. 個人情報の保護

研究対象者の個人情報を保護するため、本研究の実施にあたり下記の対応を順守する。

- ① 研究対象者に関わるデータを取り扱う際は研究対象者の秘密保護に十分配慮する。
- ② 研究で取り扱う個人情報は、原則として症例登録時に本研究固有の識別番号を付した対応表を作成することにより匿名化し、対応表を用いて管理する（連結可能匿名化）。
- ③ 匿名化は、データベースへのデータ登録時に行う。
- ④ 対応表は、経皮的僧帽弁接合不全修復システムを用いた治療の実施機関の各責任者が適切に管理を行う。

14. 試料・情報の保管

14.1. 試料・情報の管理方法

データの収集は、クラウド型 EDC システムを用いる。EDC システムへのアクセスは、SSL 技術を通じ暗号化され、さらに収集されたデータは完全に暗号化されたデータベースに格納される。あらかじめ承認されたユーザのみがデータベースにアクセスできるが、ユーザの役割や機能に基づき、そのアクセスレベルは制限される。EDC システムでは、データの改変（追加・変更・削除・変更・修正）やデータの改変に関わる情報（誰がどのような権限でいつ行ったか）といった監査証跡が記録される。データは特定の個人を識別することができることとなる記述等の全部又は一部を取り除き、代わりに当該個人と関わりのない識別番号が EDC システムから自動的に付される。毎日、データのバックアップが行われ、最大で7日前までのデータを復旧できる。EDC システムの運用・管理、ユーザ管理およびデータマネジメントは、国立循環器病研究センター・オープンイノベーションセンター・情報利用促進部で行われる。

14.2. 外部の機関との試料・情報の授受

本登録研究で収集されたデータを利用する他機関の研究は、日本循環器学会で研究計画

書が承認された研究者（研究グループ）のみが実施可能である。

- ・ 外部の機関へ試料・情報の提供を行うことの有無： ☒ 有 ☐ 無
- ・ 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
- ・ 提供先の機関及び当該提供に係る責任者
日本循環器学会で研究計画書が承認された他機関の研究者（研究グループ）
- ・ 提供する試料・情報の項目
登録された項目の中で、各研究の遂行に必要な項目
- ・ 提供方法：記録が残る方式（郵送・宅配・電子メール・共有フォルダなど）で、パスワードで保護された電子ファイルとして匿名化されたデータを提供。

14.3. 試料・情報の保存期間

登録情報の保存期間は、本レジストリー事業の終了について報告された日から5年を経過した日、又は本レジストリー事業の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間とする。

14.4. 試料・情報の二次利用

本レジストリー事業に登録される情報は、わが国における経皮的僧帽弁接合不全修復システムを用いた治療の安全性と有効性の確立を目指して活用されることを目的に収集されている。今後、同趣旨に合致する目的での二次利用が行われる可能性はあるが、日本循環器学会においてデータ使用が適切と認められた場合に限りデータの利用を認める。

15. 研究対象者の負担とリスク、利益の総合評価

15.1. 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

本研究は既存情報を利用する観察研究であり、主に予測されるリスクは個人情報情報の漏洩に伴うものである。解析に用いられるデータは匿名化され厳重に管理される。個人情報漏洩のリスクを最小化するため上記の個人情報保護についての対策を行う。

15.2. 研究対象者の利益および研究がもたらす利益

本研究において手術リスクの高いMR患者に対する経皮的僧帽弁接合不全修復システムを用いた治療の有効性と安全性およびそれらに関連する要因が明らかとなれば、研究対象者と同じ病気を有する患者に同様の評価することで最適な治療を選択することが可能となり、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。

15.3. 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。

16. 研究対象者の費用負担

本研究は診療録に基づく観察研究であり、研究対象者の費用負担は発生しない。

17. 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。

18. 研究資金

このレジストリー事業に必要な費用は、日本循環器学会の資金によって支払われる。レジストリーに登録されたデータの使用を認められた他機関の研究者（研究グループ）の研究に必要な費用は、各研究者（研究グループ）が自ら調達する。

19. 利益相反

日本循環器学会は様々な外部の団体からの寄付を受けており、その中にMitraClipを販売するアボットバスキュラージャパン（株）も含まれているが、日本循環器学会として登録されたデータの集計や発表を行う際に、同社が関与することはない。

登録されたデータを使用する他機関の研究者（研究グループ）の中にはアボットバスキュラージャパン（株）をはじめとする医療関係企業から寄付や講演謝金などを受け取っている場合も想定される。したがって研究申請の際に利益相反状態自己申告用紙を合わせて提出することを義務付ける。

20. 知的所有権

日本循環器学会が登録されたデータの集計を行うことで生じる知的所有権は、日本循環器学会に帰属する。登録されたデータを使用して他機関が研究を行った結果として生じる知的所有権は、その研究者（研究グループ）ないし所属機関に帰属する。

21. 研究成果の公表

解析結果は、研究対象者にプライバシー上の不利益が生じないよう、適切に匿名化されていることを確認したうえで公表を行う。

22. 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研究倫理審査委員会の審議にかける。

23. 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、日本循環器学会代表理事に報告する。

24. 研究の実施体制

データ登録事業は、日本循環器学会を実施機関とし、データセンターを国立循環器病研究センターにおいて実施する。登録されたデータを、施術の安全性モニタリング、実施医や実施施設を認定する資料等に活用する場合は、日本循環器学会に加え日本心臓病学会、日本心不全学会、日本心血管インターベンション治療学会、日本心エコー図学会、日本心臓血管外科学会が共同で任に当たる。

レジストリーで登録されたデータの使用を認められた他機関の研究については、研究体制を研究計画書に明記する。

① データ登録事業の責任医師

主任研究者

日本循環器学会代表理事（神戸大学・大学院医学研究科・循環器内科・教授）

平田 健一

② 研究事務局

住所：〒101-0047 東京都千代田区内神田1-18-13 内神田中央ビル6階 機関名：一般社団法人 日本循環器学会

Tel：03-6775-9113

Fax：03-6775-9115

E-mail：device@j-circ.or.jp

③ データセンター

住所：〒564-8565 吹田市岸部新町6-1

機関名：国立循環器病研究センター・オープンイノベーションセンター

責任者：同センター長・宮本 恵宏

Tel：06-6170-1070

Fax：06-6170-1646

25. 業務委託

業務委託の有無： ☒有 ☐無

委託業務内容：国立循環器病研究センターの管理のもと、登録システムの構築と、登録されたデータのサーバーとしての役割を担う

ベンダー名

スタースフィア株式会社

住所：〒213-0012 神奈川県川崎市高津区坂戸3-2-1 KSP西棟404号

Tel：03-4578-1386

E-mail：support@starsphere.jp