

心筋病理により診断された COVID-19 ワクチン関連心筋炎の 多機関共同後ろ向き研究

研究実施計画書

研究代表者/研究責任者:

三重大学大学院医学系研究科 循環器・腎臓内科学
教授 土肥薫

研究事務局:

三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻 組織学・細胞生物学
助教 大森拓

2022 年 7 月 29 日 作成 Ver. 1.3

【作成・改訂履歴】

版番号	作成日／改訂日	改訂理由
Ver.1.0	2022 年 02 月 22 日	新規作成
Ver.1.1	2022 年 04 月 11 日	プレ審査の修正
Ver.1.2	2022 年 05 月 30 日	変更申請
Ver.1.3	2022 年 07 月 29 日	変更申請

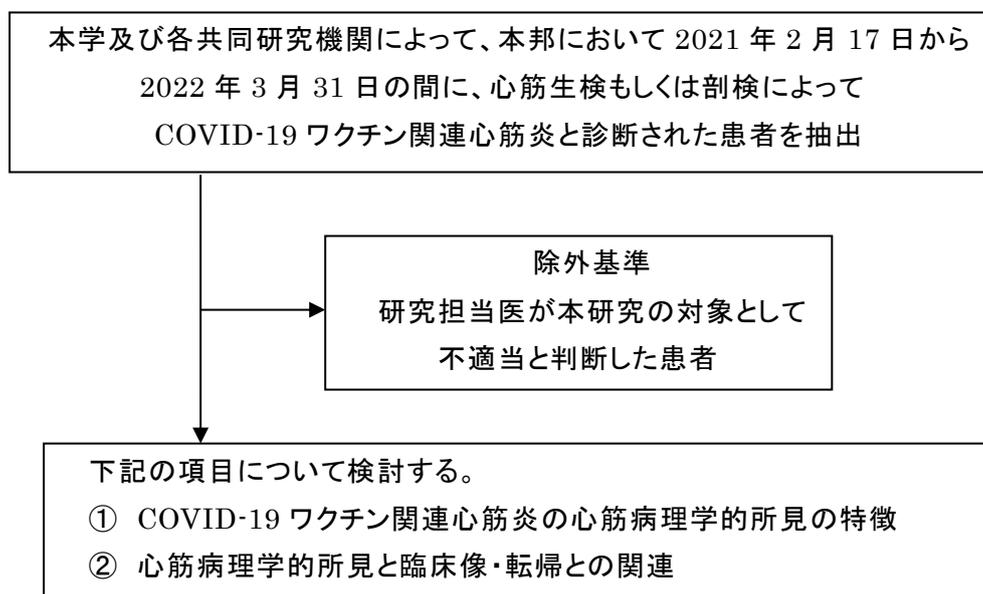
目次

0. シェーマ.....	1
0.1. 研究デザインの要約.....	1
1. 研究の実施体制.....	2
1.1. 研究代表者.....	2
1.2. 研究事務局.....	2
1.3. 研究責任者.....	2
1.4. 研究分担者.....	2
1.5. 統計解析責任者.....	2
1.6. データマネジメント責任者.....	2
1.7. 個人情報管理者.....	2
1.8. モニタリング責任者.....	2
1.9. 監査責任者.....	2
2. 研究の目的及び意義.....	3
2.1. 目的.....	3
2.2. 背景.....	3
2.3. 研究の意義.....	4
3. 研究の方法及び期間.....	4
3.1. 研究デザイン.....	4
3.2. 予定研究対象者数及び設定根拠.....	5
3.2.1. 予定研究対象者数.....	5
3.2.2. 予定研究対象者数の設定根拠.....	5
3.3. 研究期間.....	6
3.4. データマネジメント.....	6
3.5. 統計解析の方法.....	6
3.5.1. 解析対象集団.....	6
3.5.2. 統計解析.....	6
3.5.3. 部分集団解析.....	6
3.5.4. 中間解析.....	6
3.6. 観察項目及び方法.....	6
3.6.1. 観察項目と収集する情報および試料.....	6
3.6.2. 観察・報告スケジュール.....	10
3.6.3. 有害事象情報の収集と評価について.....	10
3.7. 研究の中止と終了.....	10
3.7.1. 研究対象者の中止.....	10
3.7.2. 研究全体の中止.....	10

3.7.3. 研究の終了.....	10
4. 研究対象者の選定方針.....	10
4.1. 適格基準.....	10
4.1.1. 選択基準.....	10
4.1.2. 除外基準.....	11
4.2. 研究対象者のリクルート.....	11
4.3. 研究対象者の登録.....	11
5. 研究の科学的合理性の根拠.....	11
6. インフォームド・コンセントを受ける手続き等.....	11
7. 個人情報の取扱い.....	12
8. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益.....	12
8.1. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク.....	12
8.2. 研究対象者に予想される利益.....	12
8.3. これらの総合評価並びに負担及びリスクを最小化する対策.....	12
9. 試料・情報の保管及び破棄の方法.....	13
10. 研究機関の長への報告内容及び方法.....	13
10.1. 研究者等からの報告.....	13
10.2. 研究責任者からの報告.....	13
10.3. 監査担当者からの報告.....	14
11. 研究の資金源等研究に係る利益相反.....	14
12. 研究に関する情報公開の方法.....	14
13. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応.....	14
14. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き.....	14
15. インフォームド・アセントを得る場合の手続き.....	15
16. インフォームド・コンセントの手続等の簡略化.....	15
17. 研究対象者等の経済的負担又は謝礼の旨及びその内容.....	15
18. 重篤な有害事象が発生した際の対応.....	15
18.1. 重篤な有害事象.....	15
18.2. 予測できる有害事象.....	15
18.3. 緊急報告.....	15
19. 研究によって生じた健康被害に対する補償の有無.....	16
20. 研究実施後における医療の提供に関する対応.....	16
21. 研究対象者に係る研究結果の取扱い.....	16
22. 研究に関する業務を委託する場合の内容及び委託先の監督方法.....	16
23. 研究対象者から取得された試料・情報について研究対象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.....	16

24.	モニタリング及び監査を実施する場合には、その実施体制及び実施手順.....	17
24.1.	モニタリング.....	17
24.2.	監査.....	17
25.	その他.....	17
25.1.	文献.....	17
25.2.	別添.....	17

0. シェーマ



0.1. 研究デザインの要約

本邦において心筋生検あるいは剖検が施行された COVID-19 ワクチン関連心筋炎症例を全国規模で集計し、組織標本の病理所見を解析することにより病理学的所見の特徴と臨床像・転帰との関連を検討する、後ろ向き、診療記録調査、多機関共同研究。AMED「慢性心筋炎の診断基準策定のための実態調査」研究班、心筋生検研究会および国立感染症研究所の協力を得て、三重大学に事務局をおき研究を進める。

本研究は、『個人情報保護法』、『ヘルシンキ宣言』及び『人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針』を遵守し、代表研究機関において一括審査を行う。

1. 研究の実施体制

1.1. 研究代表者

三重大学大学院医学系研究科 循環器・腎臓内科学 教授 土肥薫

1.2. 研究事務局

三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻 組織学・生物学 助教 大森拓
(連絡先)

住所 : 〒514-8507 津市江戸橋 2-174

電話 : 平日(外来) 059-232-1111 (内線 7533)

夜間・休日(10北階病棟) 059-231-5101 (内線 7533)

1.3. 研究責任者

三重大学大学院医学系研究科 循環器・腎臓内科学 教授 土肥薫

1.4. 研究分担者

三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学 教授 今中恭子

三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学 客員教授 廣江道昭

三重大学大学院医学系研究科 循環器・腎臓内科学 講師 中森史朗

三重大学医学部附属病院 循環器内科 助教 森脇啓至

三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻 組織学・生物学 助教 大森拓

1.5. 統計解析責任者

三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻 組織学・生物学 助教 大森拓

1.6. データマネジメント責任者

三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻 組織学・生物学 助教 大森拓

1.7. 個人情報管理者

三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻 組織学・生物学 助教 大森拓

1.8. モニタリング責任者

該当なし

1.9. 監査責任者

該当なし

共同研究機関および研究責任者

共同研究機関	所属	研究責任者	役割
北海道大学大学院医学研究院	循環病態内科学教室 教授	安斉俊久	データ収集
福島県立医科大学	循環器内科学講座 講師	及川雅啓	データ収集
東京大学大学院医学系研究科	重症心不全治療開発講座 特任准教授	網谷英介	データ収集
東京女子医科大学	病理診断科 講師	吉澤佐恵子	データ収集
国立感染症研究所	感染病理部 部長	鈴木忠樹	データ収集
名古屋大学医学部附属病院	重症心不全治療センター 病院講師	奥村貴裕	データ収集
奈良県立医科大学	循環器内科 講師	尾上健児	データ収集
国立循環器病研究センター	病理部 部長	畠山金太	データ収集
大阪大学大学院医学系研究科	循環器内科学 教授	坂田泰史	データ収集
岡山大学	学術研究院医歯薬学域 循環器内科学 准教授	中村一文	データ収集
九州大学	医学研究院重症心肺不全 講座 助教	藤野剛雄	データ収集
福岡県済生会福岡総合病院	病理診断科 主任部長	加藤誠也	データ収集

2. 研究の目的及び意義

2.1. 目的

COVID-19 ワクチン関連心筋炎の心筋病理組織学的特徴と臨床像・転帰との関連を検討すること

2.2. 背景

COVID-19 ワクチン接種後に急性心筋炎・心膜炎が発症する症例が、稀ではあるが認められる。本邦では、ワクチン接種後の心筋炎関連事象(心筋炎・心膜炎)疑いとして、接種開始から 2021 年 10 月 24 日までに 362 例(ファイザー社 210 例、モデルナ社 152 例)の報告があり、10 歳代及び 20 歳代男性の報告頻度が多い傾向にあった。これらのデータから、2021 年中には心筋炎関連事象は 400 例(全接種者の 0.0004%)程度と類推される。海外からの報告では、ワクチン接種後の心筋炎関連事象の約 95%が軽症で、ほぼ全例で完全に回復するとされているが、中には劇症型心筋炎を発症し死に至る症例も報告されている。日本内科学会第 245 回東海地方会(2021 年 10 月 13 日開催)および日本循環器学会第 158 回東海・第 143 回北陸合同地方会(2021 年 10 月 23 日~24 日開催)において、東海・北陸地区から合計 10 症例(愛知県・三重県・石川県)のワクチン接種後心筋炎

関連事象報告があり、4 例の劇症型心筋炎も含まれる。以上から全国的には 20 症例を超える劇症型心筋炎が存在することが想定される。本邦では、従来から心筋炎診断における心筋生検施行率がヨーロッパ諸国や北米より高いため、COVID-19 ワクチン接種後心筋炎関連事象においても、重症例を中心に心筋生検が施行されている可能性が高いと思われる。現時点で、本邦からは 2 報(3 症例)の COVID-19 ワクチン接種後心筋炎関連事象に対する心筋生検症例の英文報告があり、1 例(左室駆出率 33%・機械的補助なし・15 日間の入院加療)で心筋組織に炎症が認められ¹⁾、2 例(いずれも左室駆出率低下なし・数日で退院)では認められなかった²⁾。現在、本邦では 3 回目のワクチン接種が開始されており、COVID-19 の収束が見込まれない場合は更に長期にわたりワクチン接種が繰り返される可能性もあり、心筋炎の臨床像と病理所見との関連性や臨床転帰との関連について、詳細に検討する必要があると思われる。

2.3. 研究の意義

COVID-19 ワクチンは今後長期に渡り定期接種が行われる可能性がある。ワクチン接種による副作用の中でも、特に重篤な状態になりうる心筋炎関連事象を病理学的に解析することは、効果的な治療方法の確立の一助となるものと期待される。

3. 研究の方法及び期間

3.1. 研究デザイン

COVID-19 ワクチン関連心筋炎患者の心筋組織の病理学的特徴について調査するため、後ろ向き、多機関共同研究を実施する。本邦で COVID-19 ワクチン接種が開始された 2021 年 2 月 17 日から 2022 年 3 月 31 日までの間に、COVID-19 ワクチン関連心筋炎と臨床診断された患者のうち、心筋生検検査を受けている、もしくは剖検を受けている者を登録する。各地域に設けた共同研究機関において、その近隣地域での症例を洗い出し、それらを集積することで、本邦全域から可能な限り多くの症例を抽出し、登録する。

共同研究機関のみからの症例収集では、後述する目標症例数には達しないことが予想されるため、共同研究機関以外からも患者試料・情報の収集を行う。そのような機関を「既存試料・情報を提供する機関」と定める。既存試料・情報を提供する機関との試料・情報の授受は、共同研究機関を介さず、三重大学に置いた事務局が全て執り行う。

既存試料・情報を提供する機関

	機関名		機関名
1	北海道循環器病院 循環器内科	15	神戸大学医学部附属病院 循環器内科
2	群馬大学 循環器内科	16	大阪母子医療センター 病理診断科
3	千葉市立青葉病院 循環器内科	17	大阪府済生会千里病院
4	昭和大学 法医学講座	18	徳島県立中央病院 循環器内科
5	東邦大学大橋病院 病理診断科	19	徳島赤十字病院 病理診断科
6	国際医療福祉大学成田病院 法医学講座	20	愛媛大学 循環器・呼吸器・腎高血圧内科学
7	日本医科大学多摩永山病院 循環器内科	21	久留米大学病院病理学講座
8	筑波大学 循環器内科	22	福岡記念病院 循環器内科
9	金沢大学大学院医薬保健学総合研 究科 循環器病態内科学	23	国立九州医療センター 循環器内科
10	金沢医科大学病院 循環器内科	24	福岡大学病院 循環器内科
11	松阪市民病院 循環器内科	25	聖マリア病院 循環器内科
12	江南厚生病院 循環器内科	26	宮崎市群医師会病院心臓病センター 循環器内科
13	岐阜ハートセンター 循環器内科	27	大分大学医学部法医学講座
14	循環器内科桑名市総合医療センター 循環器内科	28	沖縄赤十字病院 循環器内科

3.2. 予定研究対象者数及び設定根拠

3.2.1. 予定研究対象者数

目標症例数： 合計 50 例(当院の目標症例数 3 例)

3.2.2. 予定研究対象者数の設定根拠

本研究は、心筋生検が施行された COVID-19 ワクチン関連心筋炎症例を全国から集積させることが必要とされ、先行研究がなく症例数設定は困難と考えられる。2021 年 10 月 24 日までに厚生労働省から発表された症例を基に、2022 年 3 月末までに発症する COVID-19 ワクチン関連心筋炎は約 400 例と見積もられ、そのうち 20%に心筋生検が施行されたと仮定すると、約 80 症例が登録可能と推測される。実際の登録数はこのうち 70%程度と推定し、最終目標症例数を 50 症例と算出した。

3.3. 研究期間

研究対象期間： 2021 年 2 月 17 日から 2022 年 3 月 31 日

研究期間： 許可日から 2023 年 12 月 31 日

3.4. データマネジメント

本研究では、事前に決めた担当者がデータ入力・修正を、Excel を用いて行う。修正を伴う場合の修正記録は、三重大学第一内科の鍵のかかる書庫にて保管し、保存期間まではその記録を保持する。

3.5. 統計解析の方法

3.5.1. 解析対象集団

登録されたすべての症例を解析対象とする。

3.5.2. 統計解析

COVID-19 ワクチン関連心筋炎患者の心筋病理組織標本の特徴を定性評価することを本研究の主目的としており、この点において、統計解析は用いない。ただし、薬物治療、循環補助、患者背景因子、NYHA 心機能分類、バイタル、血行動態、検査結果などの臨床的因子と心筋組織の病理学的所見との関連については、定性評価した病理標本を、特徴的な項目で群分けした上で、ロジスティック回帰分析や重回帰分析等を用いた多変量解析を実施する。

3.5.3. 部分集団解析

部分集団解析は実施しない。

3.5.4. 中間解析

中間解析は実施しない。

3.6. 観察項目及び方法

3.6.1. 観察項目と収集する情報および試料

下記の項目について実施する。

1) 研究対象者背景

- ・ 年齢、性別、身長、体重*

*初診時体重を基本とし、初診時に体重測定が為されていない場合には最も初診日に近い日付での記録を採用する。

- ・ 発症日：症状が初発した年月日
- ・ 入院日：本研究の共同研究機関以外で入院し、後日共同研究機関へ転院となった場合は、転院日ではなく前医入院日とする。
- ・ 転院日：本研究の共同研究機関以外で入院し、後日共同研究機関へ転院となった場合のみ

記録する

- ・ 機械的循環補助導入の有無
- ・ 退院日及び転帰
- ・ 併存疾患・既往歴の有無（高血圧症、糖尿病、脂質異常症、脳卒中、閉塞性肺疾患、悪性腫瘍、自己免疫疾患、心筋炎など）
- ・ COVID-19 関連情報、SARS-CoV2 ワクチン接種情報

2) 臨床症状

- ・ 咳嗽、喀痰、咽頭痛、発熱、倦怠感などの感冒様症状
- ・ 嘔気、嘔吐、腹痛、下痢などの消化器症状
- ・ 胸痛、胸部不快感、呼吸困難、動悸などの循環器・呼吸器関連症状
- ・ 皮疹、関節痛、筋肉痛などのウイルス感染に伴う症状

3) バイタルサイン

- ・ 意識レベル（JCS、GCS で評価する）
- ・ 体温、血圧、心拍数、経皮酸素飽和度

4) NYHA 心機能分類

- ・ 以下の判断基準に従い、重症度を判定する。

NYHA 心機能分類 (functional capacity)	
I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。日常的な身体活動では著しい疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じない。
II 度	軽度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。日常的な身体活動で疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じる。
III 度	高度な身体活動の制限がある。安静時には無症状。日常的な身体活動以下の労作で疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じる。
IV 度	心疾患のためにいかなる身体活動も制限される。心不全症状や狭心痛が安静時にも存在する。わずかな労作でこれらの症状は増悪する。

5) 身体所見

- ・ 頸静脈怒張、心音（リズム、Ⅲ/Ⅳ音、心雑音）、呼吸音（ラ音）、下腿浮腫、末梢冷感、足背動脈触知

6) 血液・生化学検査所見

- ・ 白血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、好酸球）、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数
- ・ 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）、アラントランスアミナーゼ（ALT）、 γ グルタミルトランスぺプチダーゼ（ γ GTP）、アルカリフォスファターゼ（ALP）、乳酸脱水素酵素（LDH）、尿素窒素（BUN）、クレアチンキナーゼ（CK）、クレアチニン（Cr）、推定糸球体濾過量、尿酸、ナトリウム値、カリウム値、クロール値、血糖値、C 反

応性蛋白 (CRP)

- ・ プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、フィブリノーゲン、D ダイマー
- ・ 脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP) (測定している場合のみ)、トロポニン T (トロポニン I)、CK-MB

7) 動脈血液ガス分析

- ・ pH、二酸化炭素分圧、酸素分圧、重炭酸イオン、乳酸値

8) 胸部レントゲン

- ・ 胸部 X 線撮影を実施し、胸水の有無、心胸郭比を測定する。また、以下の判定基準に従い、肺うっ血の程度を判定する。

肺うっ血の判断基準

	程度	判定基準
0	なし	うっ血なし
1	軽度	肺静脈うっ血
2	中等度	間質性肺水腫
3	高度	肺泡性肺水腫

9) 生理学的検査・血行動態指標

- ・ 安静時 12 誘導心電図 (調律、PQ 時間、QRS 幅、ST-T 変化の有無、ST-T 変化の有無、房室ブロックの有無、低電位の有無、期外収縮の有無、心室頻拍・心室細動の有無)
- ・ 経胸壁心エコー検査
左室駆出率 (LVEF)、左室拡張末期径 (LVDd)、左室収縮末期径 (LVDs)、左房径 (LAD)、大動脈系 (AoD)、左室中隔厚 (IVS)、左室後壁厚 (LVPWT)、僧帽弁口血流速波形 [拡張早期波 (E 波)、心房収縮期波 (A 波)、E 波減衰時間]、僧帽弁輪運動速波形 [拡張早期波 (e')]、三尖弁輪収縮期移動距離 (TAPSE)、右房右室圧格差 (TRPG)、弁膜疾患の有無・重症度、心嚢水の有無
- ・ 右心カテーテル検査
混合静脈血酸素飽和度、心拍出量、肺動脈楔入圧、肺動脈圧
右室圧、右房圧又は中心静脈圧
- ・ 補助流量 (PCPS、IMPEELA、VAD)

10) 画像検査所見

- ・ 磁気共鳴画像 (心臓 MRI 検査) : T2 高信号や遅延造影の有無・部位
- ・ 陽電子放出断層撮影 (PET 検査) : 異常集積の有無・部位・強度
上記検査を施行している場合は検査結果に関して情報収集を行う。

11) 心筋組織所見

- ・ 右室又は左室心筋生検で得られた病理検体により病理組織診断を行う。心筋炎の分類 (リン

パ球性、好酸球性、巨細胞性)、心筋細胞障害(軽度、中度、高度)、炎症性細胞浸潤(軽度、中度、高度)、線維化(軽度、中度、高度)の評価を行う。

- ・ 病理組織診断の精度を担保するため、未染切片およそ 10 枚を三重大学医学部附属病院病理部に配達記録が残る方法で郵送し、ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色、シリウスレッド染色、免疫染色(CD3, 4, 8, 25; CD 20; CD68; テネイシン C)を行う。
- ・ ウイルス PCR 検査結果(施行しているケースに限り、情報収集を行う)

※診断の精度を担保し、心筋炎の分類や病態の詳細な評価のために、三重大学医学部附属病院にてヘマトキシリン-エオジン染色、マッソントリクローム染色に加えて、免疫染色を追加し評価を行う。

12) 治療内容

- ・ 内服治療: β 遮断薬(種類、投与量)、ACE 阻害/ARB(種類、投与量)、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(種類、投与量)などの心不全治療薬(種類、投与量)、ステロイド(種類、投与量)
- ・ 点滴治療: 強心薬・昇圧薬(種類、投与量、投与期間)
- ・ 免疫調整療法: ステロイドパルス療法(種類、投与量、投与期間)、ステロイド維持療法(種類、最大投与量、投与期間)、免疫グロブリン(種類、投与量、投与期間)、その他の免疫抑制剤(種類、投与量、投与期間)
- ・ 呼吸管理: 人工呼吸器(使用期間)、非侵襲的陽圧換気(使用期間)、
- ・ 機械的循環補助: IABP(使用期間)、PCPS(下肢動脈へ送血の有無、回転数、補助流量、使用期間)、IMPELLA(種類、挿入部位、設定、補助流量、使用期間)、VAD[体外式又は植込型、種類(拍動流、定常流)、送脱血部位、回転数、補助流量、使用期間]
- ・ 透析療法(使用期間)
- ・ デバイス治療(心室細動気療法、除細動器)
- ・ 心臓移植

13) 機械的循環補助環使用中の合併症(機械的循環補助導入後 24 時間以降)

- ・ 下肢虚血、脳卒中、重篤な出血、全身の血栓塞栓症、感染症の有無、血管損傷、溶血、ポンプ血栓症の有無など

14) 転帰

- ・ 生存退院(自宅退院・後方施設への転院は問わない)、VAD 装着のための実施可能施設への転院、及び院内死亡とする。
- ・ VAD 装着のための転院を行った場合は、転院日を持って VAD 装着日と推定する。
- ・ 退院後の再入院日(入院日、入院理由)、死亡(死亡日、死因)

上記の全ての項目は、入院時のデータを基本とする。しかし、入院時に検査できていない場合は、入院 3 日以内に施行した検査で代用可能とする。また、心筋生検/病理検査については、入院 7 日以内に施行した検査を許容する。

3.6.2. 観察・報告スケジュール

本研究は後ろ向き研究であり、この項には該当しない。

3.6.3. 有害事象情報の収集と評価について

本研究は後ろ向き研究であり、この項には該当しない。

3.7. 研究の中止と終了

3.7.1. 研究対象者の中止

観察研究のため、該当しない。

3.7.2. 研究全体の中止

研究対象者の抽出・登録が難航し、予定症例を達成することが困難であると判断されたとき。
倫理審査委員会より、中止の勧告あるいは指示があったとき。

3.7.3. 研究の終了

全てのデータが固定された後、病理学的所見の特徴、及びその特徴と臨床像・転帰との関連の解析が終了した時点で研究終了とする。

4. 研究対象者の選定方針

4.1. 適格基準

4.1.1. 選択基準

・COVID-19 ワクチン関連心筋炎と臨床診断された患者。

臨床診断基準

- 1 COVID-19 ワクチンの 1 回目、もしくは 2 回目接種後の 30 日以内での心筋炎症状(胸痛、息切れ、発熱、咳嗽、倦怠感、動悸、呼吸困難など)の出現
- 2 不整脈の出現や心電図異常
- 3 特異的な心エコー所見(壁肥厚、壁運動低下、心嚢水貯留など)
- 4 38℃以上の発熱、白血球上昇、C 蛋白反応上昇などの活動性炎症所見
- 5 心筋逸脱酵素の上昇
- 6 冠動脈造影もしくは剖検における急性冠症候群の除外

・第 1 及び 6 項目に加え、第 2-5 項目が 1 つ以上に該当する COVID-19 ワクチン関連心筋炎と臨床診断された患者で、心筋生検もしくは剖検を実施した例

4.1.2. 除外基準

・研究責任者、または研究分担者が本研究の対象として不相当と判断した患者

4.2. 研究対象者のリクルート

本邦全域において、2021 年 2 月 17 日～2022 年 3 月 31 日の間に、1 回目もしくは 2 回目の COVID-19 ワクチン接種から 30 日以内に、COVID-19 ワクチン関連心筋炎と診断された患者。

4.3. 研究対象者の登録

各地域に割り当てた共同研究機関の協力の下、本邦全域から、適格性を満たす患者を抽出する。ただし、拒否の申し出のあった患者は除く。抽出作業に当たる者は、主たる研究機関の研究責任者／分担者、及び共同研究機関の研究責任者／分担者とする。すべての適格性基準を満たした患者の診療記録から、研究で収集する情報を専用のデータベースに入力する。その際、カルテ ID との規則性を有さない方法で研究対象者識別コードを作成し、データベースには、名前や住所などの個人を識別できる情報は一切入力しない。

5. 研究の科学的合理性の根拠

COVID-19 ワクチンは今後長期に渡り定期接種が行われる可能性がある。ワクチン接種による副作用の中でも、特に重篤な状態になりうる心筋炎関連事象を病理学的に解析することは、効果的な治療方法の確立に繋がるものと期待される。

6. インフォームド・コンセントを受ける手続き等

本研究においては、適切な同意を受けることを省略し、あらかじめ下に掲げる情報を研究対象者等に通知又は公開し、研究が実施又は継続されることについて、研究対象者等が拒否できる機会を保障する(オプトアウト)こととする。

- ① 試料・情報の利用目的及び利用方法(他の機関へ提供される場合はその方法を含む。)
- ② 当該研究対象者に係る研究協力機関の名称、既存試料・情報の提供のみを行う者の氏名及び所属する機関の名称並びに全ての研究責任者の氏名及び研究機関の名称
- ③ 利用する者の範囲
- ④ 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- ⑤ 研究対象者又はその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用又は他の研究機関への提供を停止すること。

- ⑥⑤の研究対象者又はその代理人の求めを受け付ける方法
- ⑦研究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(他の研究対象者等の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られる旨を含む。)並びにその入手・閲覧の方法
- ⑧個人情報の開示に係る手続(手数料の額を定めたときは、その手数料の額を含む。)
- ⑨個人情報の利用目的の通知、及び開示又は理由の説明を行うことができない場合は当該事項及びその理由
- ⑩研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応に関する情報
- ⑪ 個人情報等の取扱い(加工する場合にはその方法、仮名加工情報又は匿名加工情報を作成する場合にはその旨を含む。)

7. 個人情報の取扱い

研究に関わる関係者は、研究対象者の個人情報保護について、適用される法令、条例を遵守する。また関係者は、研究対象者の個人情報およびプライバシー保護に最大限の努力を払い、本研究を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく漏らしてはいけない。関係者がその職を退いた後も同様とする。データは個人情報を特定できないように加工して管理し、個人情報を復元できる情報は鍵のかかる書庫に保管するなど個人情報管理者が管理する。各機関において個人情報を復元できる情報を管理する。

8. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

8.1. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク

本研究は COVID-19 ワクチン関連心筋炎と診断された患者において、すでに採取されている心筋組織の残余標本を用いて、その病理学的特徴を後ろ向きに検討するものであり、研究にともなう有害事象は起こり得ない。予想されるリスクとしては、個人情報が漏えいする恐れがある。

8.2. 研究対象者に予想される利益

直接的な利益はないが、COVID-19 ワクチン関連心筋炎の診療における医学の発展に寄与することで、恩恵を享受しうる可能性がある。

8.3. これらの総合評価並びに負担及びリスクを最小化する対策

研究登録後の研究対象者の同定は症例番号のみを用いて行い、研究対象者の情報の保護に十分留意して実施する。また、収集した症例報告書は鍵のかかる書庫内に保管し、本研究の目的以外に使用しない。なお、本研究で得られた結果を公表する際においても、研究対象者の保護を十分に配慮して行う等、個人情報の保護を徹底する。

9. 試料・情報の保管及び破棄の方法

研究者等は、当該試料・情報の提供を行う者によって適切な手続がとられていること等を確認するとともに、当該試料・情報の提供に関する記録を作成する。研究責任者は、研究者等が作成した当該記録を研究終了後 5 年または研究発表後 5 年のいずれか遅い日まで保管する。研究責任者は、「人体から取得された試料及び情報等の保管に関する手順書」に基づき、研究等の実施に係わる文書（申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など）や人体から取得された試料（心筋組織）を適切に保存し、研究終了後 5 年または研究発表後 5 年のいずれか遅い日まで保管した後、個人情報特定できないよう加工したまま破棄する。

10. 研究機関の長への報告内容及び方法

本研究において、研究機関の長へ報告内容は以下の項目とする。報告方法は、当院の規程等により行う。また、本研究は多機関共同研究であり、共同研究機関における報告方法は各機関の規定により行う。

10.1. 研究者等からの報告

研究者等は以下の場合、研究機関の長に報告をする。

- 研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合
- 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なうおそれのある情報を得た場合

10.2. 研究責任者からの報告

研究責任者は以下の場合、研究機関の長に報告をする。また、これに合わせて必要に応じて、研究の停止もしくは中止、および研究計画書の変更を検討する。

- 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えられらるるものを得た場合
- 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なうおそれのある情報を得た場合
- 研究の進捗状況
- 研究を終了（中止の場合を含む。）した場合。結果概要を付けた研究終了報告書を作成し、報告する。
- 研究結果の最終の公表を行った場合
- 人体から取得された試料及び情報等の管理の状況
- 定期報告（当院では 12 月 31 日）までに提供を受けた既存試料・情報の提供のみを行う者の所属する機関の名称及びその者の氏名

10.3. 監査担当者からの報告

監査は行わない。

11. 研究の資金源等研究に係る利益相反

本研究においては三重大学第一内科の奨学寄附金(企業以外)、及び AMED(課題管理番号 20ek0109476h0001「慢性心筋炎の診断基準策定のための実態調査」)を使用する。本研究の実施にあたり、研究責任者および研究担当者は、各機関における利益相反委員会等に必要事項を申告し、審査を受け、承認を得ることとする。

12. 研究に関する情報公開の方法

本研究の成果は、研究グループに帰属するものとする。研究代表者及び研究事務局が協議して著者を選出し、学会または論文にて報告する。

本研究の対象者に対し、本研究の結果の開示を希望された場合には、結果を報告する。対象は研究対象者本人で、発表した論文の要約を文書(あるいは口頭)にて説明する。

13. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応窓口として、研究事務局が対応する。

14. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

本研究においては、インフォームド・コンセントを受けることを省略し、研究が実施又は継続されることについて、研究対象者等が拒否できる機会を保障する(オプトアウト)こととする。

代諾者から同意拒否の申し出があればその意向を尊重するように努める。ただし、当該研究を実施又は継続することにより研究対象者に直接の健康上の利益が期待され、かつ、代諾者がそれに同意する場合はこの限りでない。

代諾者は、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。

研究対象者への説明事項や方法は「6. インフォームド・コンセントを受ける手続き等」と同じとする。

15. インフォームド・アセントを得る場合の手続き

前述のように、本研究においては、インフォームド・コンセントを受けることを省略し、研究が実施又は継続されることについて、研究対象者等が拒否できる機会を保障する(オプトアウト)こととする。よって、インフォームド・アセントも該当しない。

16. インフォームド・コンセントの手続等の簡略化

本研究は、心筋炎の劇症化等によりすでに死亡している患者も含まれることから、研究対象者から個別に同意を得ることが困難であり、また、COVID-19 ワクチンの副作用の中でも特に重篤な心筋炎に関する研究のため、社会的に重要性の高い研究である。よって、研究に関する事項および実施についての情報を研究対象者やその家族等に公開し、可能な限り拒否できる機会を保障することで同意にかえることとする。このような手段を「オプトアウト」と称する。公開の方法は、研究機関ホームページ及び院内掲示によって行い、問合せがあった場合は、研究事務局が対応する。

17. 研究対象者等の経済的負担又は謝礼の旨及びその内容

本研究は観察研究であり、通常の診療が行われる。このため、研究対象者にかかる医療費は本人の健康保険を用いて行われる。本研究に参加する研究対象者に対し、交通費や謝金等の費用負担は行わない。

18. 重篤な有害事象が発生した際の対応

18.1. 重篤な有害事象

有害事象のうち、次に掲げるいずれかに該当するものを「重篤な有害事象」とする。

- ① 死に至るもの
- ② 生命を脅かすもの
- ③ 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- ④ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑤ 子孫に先天異常を来すもの

18.2. 予測できる有害事象

本研究は後ろ向き観察研究であり、本項目は該当しない。

18.3. 緊急報告

本研究は、既存試料・情報を用いた観察研究のため、有害事象が生じることはないが、必要な場合は以下の連絡先に連絡を取り相談することとする。

<緊急時の連絡先>

研究事務局が対応する。

<休日・夜間>

三重大学医学部附属病院 10 階北病棟

電話:059-231-5101

19. 研究によって生じた健康被害に対する補償の有無

本研究は後ろ向き観察研究であり、本項目は該当しない。

20. 研究実施後における医療の提供に関する対応

本研究は後ろ向き観察研究であり、本項目は該当しない。

21. 研究対象者に係る研究結果の取扱い

研究対象者本人が本研究の結果の開示を希望された場合には、結果を報告する。対象は研究対象者本人で、発表した論文の要約を文書(あるいは口頭)にて説明する。

22. 研究に関する業務を委託する場合の内容及び委託先の監督方法

本研究では業務委託を行わないため、該当しない。

23. 研究対象者から取得された試料・情報について研究対象者等から同意を受けるとき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場合がある場合には、その旨と同意を受けるとき点において想定される内容

研究終了後、本研究で収集したデータ(DVD 等の電子ファイルや紙資料など)は医学部研究棟循環器・腎臓内科学教室の鍵付き金庫にて保管を継続する。保管される既存試料・情報を新たな研究に利用する場合は、新たな研究の研究計画書等を倫理審査委員会に付議し承認の上、研究機関の長より許可されてから利用する。また、その際はオプトアウトの手続きにより情報公開文書を作成し、研究対象者が研究参加を拒否する機会を保障する。他機関の研究者に既存試料・情報を提供する場合は、インフォームド・コンセントの範囲で提供を行い、個人情報復元できる情報は提供せず個人の識別ができないよう措置を行う。

データの正確性を見るために、論文の出版社からデータの提供を求められたり、全世界の研究者が

データを利用することへの提供(データシェアリング)を行ったりする可能性がある。この場合、データは、個人が特定できないよう加工したうえで提供し、対応表は提供しない。

24. モニタリング及び監査を実施する場合には、その実施体制及び実施

手順

24.1. モニタリング

モニタリングは行わない。

24.2. 監査

監査は行わない。

25. その他

25.1. 文献

1. Sakaguchi S, et al. Myopericarditis After COVID-19 mRNA Vaccination. *Circ J*. 2021 Sep 30. doi: 10.1253/circj.CJ-21-0683.
2. Koizumi T, et al. Myocarditis after COVID-19 mRNA vaccines. *QJM*. 2021 Sep 21;hcab244. doi: 10.1093/qjmed/hcab244.

25.2. 別添

1. 各共同研究機関の研究者リスト