

心房細動の発生・維持における Marshall 静脈の不整脈源性の機序解明についての研究

研究責任医師

群馬大学大学院医学系研究科 不整脈非薬物治療研究講座 中谷 洋介

作成年月日 2025年4月3日 版数:第2版

文書履歴

文書タイプ	発行日	変更内容の概略
研究計画書 (初版)	2024年7月15日	該当せず
研究計画書 (第2版)	2025年4月3日	観察、検査スケジュール変更 (心エコー実施時期、定期受診間隔)

目次

文書履歴	2
(1) 研究の背景及び研究実施の意義・必要性	6
(2) 研究の目的	6
(3) 本研究で用いる基準・定義	6
(4) 研究計画・研究デザイン	6
4-1 デザイン名	6
4-2 研究の全般的なデザイン	7
(5) 「研究対象者」適格基準	7
5-1 選択基準	7
5-2 除外基準	7
(6) 治療等の介入の具体的内容	7
6-1 試験薬、医療機器、医用材料等の概要	7
6-2 投薬群・手術群・検査群等	8
6-3 投薬・手術・検査等の介入を行う手順と経時的なスケジュール	8
6-3-1 投薬部位・手術部位・検査部位等	8
6-3-2 投薬・手術・検査等の介入を行う時期・期間	8
6-3-3 用法・用量、回数、所要時間等	8
6-3-4 増量・減量の目安等	8
6-3-5 併用薬及び併用療法	8
(7) 観察・検査項目及び実施時期	8
7-1 観察・検査項目	8
7-2 観察・検査方法	9
7-3 観察・検査スケジュール	10
(8) 安全性について	10
8-1 「有害事象」及び「副作用」	10
8-2 「重篤な有害事象」	10
8-3 「予測される有害事象」	10
8-4 「重篤な有害事象」及び「疾病等」への対応	10
8-4-1 研究責任医師の対応	11
8-4-2 研究分担医師の対応	11
8-4-3 病院長(研究機関の長)の対応	11
8-5 救済処置	11
8-6 効果・安全性評価委員会	11
(9) 「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の要約	11
9-1 予測される利益	11
9-2 予測される危険と不利益及びそれらを最小化する対策	11
10-1 「研究対象者」ごとの中止基準	12
10-2 研究全体の中止基準	12
(11) 「研究対象者」の登録方法・割付方法	12
(12) 研究実施期間	12
(13) 統計学的事項	12
13-1 有効性評価項目	12
13-1-1 主要評価項目(プライマリーエンドポイント)	12
13-1-2 予定症例数	12
13-1-3 副次的評価項目(セカンダリーエンドポイント)	12
13-2 安全性評価項目	13

13-3 解析方法	13
13-4 中間解析と研究の早期中止	13
(14) 病院長(研究機関の長)への報告内容及びその方法	13
(15) 症例報告書(CRF)の取り扱い	13
(16) 倫理的事項	14
16-1 遵守すべき諸規則	14
16-2 インフォームド・コンセントの手順	14
16-3 同意説明文書の内容	14
16-4 「研究対象者」の個人情報及びプライバシーの保護	15
(17) 研究に関する登録	15
(18) 健康被害に対する補償・賠償	15
(19) 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の実施	15
(20) 予測される医療費(「研究対象者」の負担)	15
(21) 「研究対象者」に対する金銭の支払、医療費の補助	15
(22) 研究資金の拠出元	15
(23) 利益相反	15
(24) 研究計画書の改訂	16
(25) 研究に係る試料及び情報等の保管	16
25-1 研究に係る試料及び情報等の保管	16
25-2 研究対象者から取得された試料・情報の二次利用について	16
(26) 研究により得られた結果等の取扱い	16
(27) 研究成果の帰属と結果の公表、研究の終了	16
27-1 研究成果の帰属	16
27-2 結果の公表	16
27-3 研究の終了	16
(28) モニタリング及び監査	16
30-1 モニタリング	17
30-2 監査	17
(29) 研究の外部委託について	17
(30) 研究実施後における研究対象者への医療の提供に関する対応	17
(31) 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応	17
(32) 研究組織及び連絡先	17
32-1 研究代表医師	17
32-2 研究責任医師	17
32-3 研究分担医師	17
32-4 データマネジメント担当責任者	18
32-5 モニタリング担当責任者	18
32-6 監査担当責任者	18
32-7 統計解析担当責任者	18
32-8 研究・開発計画支援担当者	18
32-9 調整・管理実務担当者	18
32-10 研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者(研究代表者)	18
32-11 効果・安全性評価委員会	18
32-12 遺伝カウンセリング担当者	18
32-13 個人情報管理者	18
(33) 参考資料、文献リスト	19
(34) 付録	19

略語及び用語の定義

該当なし

(1) 研究の背景及び研究実施の意義・必要性

Marshall静脈は胎生期の左総主静脈の遺残構造物であり、左肺静脈と左心耳の間の心外膜側を走行して冠静脈洞へ合流する(図1A、B)。過去の報告において、Marshall静脈は心房細動の発生・維持において重要な役割を担っていることが示唆されている。そのため心房細動に対するアブレーションとして、Marshall静脈へ高濃度エタノールを注入することによる化学的アブレーションが考案された。この治療は2009年に Valderrábanoらによって初めて報告され、¹ 2020年に報告されたVENUS randomized trialで心房細動抑制に対する有効性が示されている。² それに伴い本邦でも本治療を実施する施設が増加してきている。しかしながら、Marshall静脈が心房細動の発生・維持に関わる機序についての報告は大半が症例報告や動物実験によるものであり、ヒトにおいて体系的に検討された研究がほとんどないのが現状である。また、Marshall静脈に対する化学的アブレーションが有効である患者選択基準についても、これまで十分検討されていない。

Marshall静脈の心房細動発生・維持における不整脈源性の機序として、Marshall静脈近傍に存在する自律神経線維の影響、Marshall静脈起源の局所興奮、Marshall静脈と左房の間のリエントリー形成(図2)、が従来考えられてきた。心房細動の発生においては、肺静脈からの局所興奮がトリガーとなり、肺静脈と左房の接合部におけるリエントリーが起こることが主な機序とされている。これと同様に、Marshall静脈からの局所興奮によってMarshall静脈-左房間のリエントリーが形成されれば、心房細動の発生につながるものが推測される。しかしながら、この仮説を考えるにあたっていくつかの疑問点がある。第一に、Marshall静脈-左房間リエントリーは動物実験で証明されているが、同様の現象が臨床例においては十分に検証されていない点である。第二に、Marshall静脈のような小さい血管においてリエントリーが発生したとしても、それが心房全体における心房細動の発生・維持につながるのかという点である。これについて我々は、Marshall静脈の分枝が造影で可視化されるよりも広く分布しているため、Marshall静脈-左房間の電気結合が広範囲に存在している可能性を考えた。この推測が正しければ、Marshall静脈-左房間リエントリーが広範囲に形成されることとなるため、Marshall静脈の不整脈源性の証明にもつながるが、Marshall静脈-左房間の電気結合の存在範囲についてはいまだ明らかになっていない。また、Marshall静脈において生化学的マーカーを測定した研究はなく、その不整脈源性と関連も知られていない。

図1A Marshall静脈の解剖

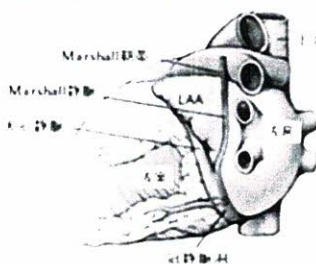
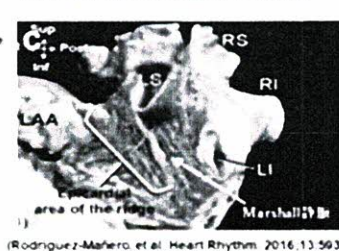
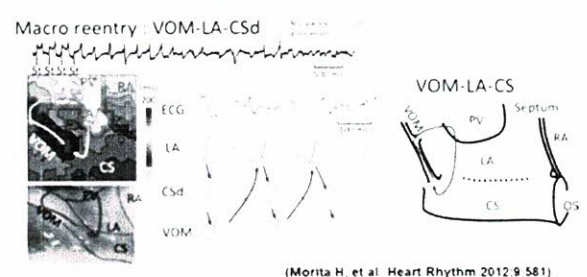


図1B 剖検心におけるMarshall静脈



(Rodríguez-Mañero et al. Heart Rhythm 2016;13:563)

図2. Marshall静脈-心房間のリエントリー



(Morita H. et al. Heart Rhythm 2012;9:581)

(2) 研究の目的

本研究は、Marshall 静脈における電気生理学的検査、生化学的検査によりその不整脈源性の機序を解明するとともに、Marshall 静脈の不整脈源性が心房細動に対するカテーテルアブレーション後の不整脈再発に与える影響について評価し、心房細動患者の予後改善につなげることを目的とする。

(3) 本研究で用いる基準・定義

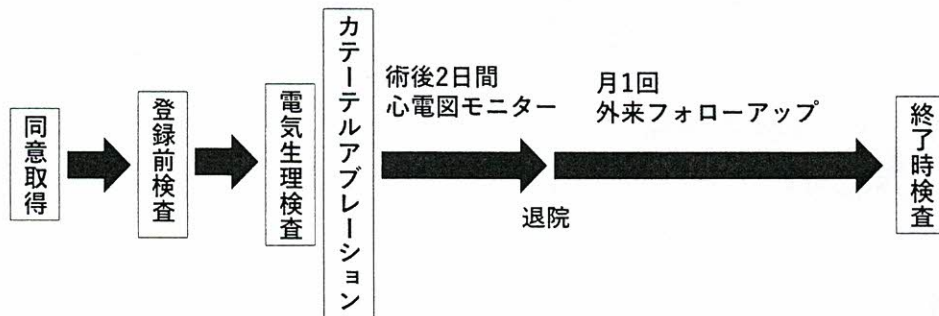
心房細動の分類は不整脈非薬物治療ガイドライン(2018 年改訂版)に従う。

(4) 研究計画・研究デザイン

4-1 デザイン名

前向き非盲検試験

4-2 研究の全般的なデザイン



(5)「研究対象者」適格基準

下記の適格基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない「研究対象者」を対象とする。

5-1 選択基準

- 1) 18歳以上の患者
- 2) 心房細動患者
- 3) 心房細動に対する初回のカテーテルアブレーションを行う患者
- 4) 本研究の参加に関して文書で同意が得られている患者

【選択基準の設定根拠】

- 1) 法的に同意能力を有する研究対象者を対象とするため設定した。
- 2)、3) 本研究の対象となる合理性を明確にした。
- 4) 本研究を倫理的に遂行するため設定した。

5-2 除外基準

- 1) 開心術の既往のある患者
- 2) 腎機能低下のある患者 (eGFR 30 未満)
- 3) 造影剤アレルギーのある患者
- 4) その他、医師により造影剤使用ができないと判断された患者

【除外基準の設定根拠】

- 1) 開心術が心臓の電気生理特性に影響するため設定した。
- 2)、3)、4) 造影剤使用による不利益のある患者を除外するために設定した。

(6) 治療等の介入の具体的内容

6-1 試験薬、医療機器、医用材料等の概要

本研究においては、Marshall静脈に留置した1.6Frガイドワイヤー型電極カテーテル (EPSkinny, FMD Co, Ltd) からペーシングを行い、ペーシングに対する反応を評価する。また、Marshall静脈より採取した血液で生化学マーカーを測定する。

EPSkinnyの構造



有効長	1000mm、1300mm、1500mm、1800mm
電極数	6個、8個
親水性コーティング	先端から300mm以上

6-2 投薬群・手術群・検査群等

研究対象者全例に対して6-3に示す検査を実施する。

6-3 投薬・手術・検査等の介入を行う手順と経時的なスケジュール

6-3-1 投薬部位・手術部位・検査部位等

本研究では、カテーテルアブレーションの際に併せて研究のための検査を行う。カテーテルアブレーションは右大腿静脈を穿刺して行う。Marshall 静脈に電極カテーテルを挿入する。

6-3-2 投薬・手術・検査等の介入を行う時期・期間

検査による介入はアブレーションの際に行う。

6-3-3 用法・用量、回数、所要時間等

本研究にための術中検査の所要時間は約15分である。

6-3-4 増量・減量の目安等

本研究では、研究期間中の薬剤使用については規定しない。

6-3-5 併用薬及び併用療法

本研究では、研究期間中の薬剤使用については規定しない。

(7) 観察・検査項目及び実施時期

7-1 観察・検査項目

術前データ

1) 一般患者情報・内服状況・一般身体所見・自覚症状

一般患者情報：性別、年齢、既往歴(心疾患、高血圧、糖尿病、脂質異常症、脳梗塞の有無)

内服状況：常用薬

アブレーション情報：心房細動以外の不整脈に対する過去のアブレーションの有無、行われた治療

一般身体所見：身長、体重、body mass index、血圧、脈拍

2) 一般血液検査

一般血液検査：ヘモグロビン、BUN、クレアチニン、BNP または NT-proBNP、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、T-bil、TSH、fT3、fT4、HbA1c

3) 心電図

4) 経胸壁心エコー図検査(術前12か月以内のデータ)

検査時の調律、左房径、左室径、左室収縮率、弁膜症の有無、全死亡、心血管死亡、心不全入院、利尿剤静注

術中データ

- 5) 左心房のマッピング所見: 低電位領域の分布、左房面積
- 6) アブレーション部位: 肺静脈隔離、上大静脈隔離、左房後壁隔離、左房天蓋部線状焼灼、僧帽弁輪峡部線状焼灼、三尖弁輪峡部線状焼灼
- 7) 冠静脈洞造影所見: Marshall 静脈の有無、Marshall 静脈の分枝の分布
- 8) Marshall 静脈ペーシング下のマッピング所見: 最早期興奮部位、興奮伝搬様式
- 9) Marshall 静脈からのペーシングに対する反応: 不整脈の誘発、リエントリーの誘発
- 10) Marshall 静脈より採取した血液の生化学データ: IL-6、TNF- α 、TGF- β 1
- 11) 有害事象

術後データ

- 12) 心電図モニター: 術後 2 日間
- 13) 自覚症状、心電図所見: 術後 12 か月まで 1~3 か月毎
- 14) 心エコー、一般血液検査: 術後 12 か月までに 1 回以上
- 15) ホルター心電図: 診療の必要に応じて行う
- 16) 有害事象: 術後 3 か月まで

7-2 観察・検査方法

本研究では心房細動に対するアブレーションの際に下記のプロトコルで検査を実施する。

1) Marshall 静脈-左房間リエントリーの誘発と評価

造影カテーテルを用いて冠静脈洞造影を行い、Marshall 静脈を同定する。Marshall 静脈へ 1.6Fr 電極カテーテルを挿入する。電極カテーテルより期外刺激(基本周期 600 ms と 400 ms、連結期は不応期または 200 ms まで短縮)、連続刺激(刺激周期 300 ms より 200 ms まで、20 発)を施行する。それぞれの刺激における Marshall 静脈の局所電位を観察し、Marshall 静脈-左房間リエントリーの有無を評価する。また、心房性不整脈の誘発についても確認する。肺静脈隔離、三尖弁輪峡部線状焼灼を行い、終了後に同様のプロトコルで電気刺激を施行する。

2) Marshall 静脈-左房間の電気結合の範囲の評価

Marshall 静脈内に挿入した電極カテーテルより刺激周期 600 ms で連続刺激を行い、刺激中に 3 次元マッピングシステム(CARTO3 system, Biosense webster)を用いて左房のマッピングを行う。マッピングにはマッピング専用の多極電極カテーテルを用いる。Marshall 静脈-左房間の電気結合は activation map、propagation map を用いて評価する。Marshall 静脈-左房間の電気結合の範囲はペーシング時に同時多発的に興奮が出現する範囲とする。

3) Marshall 静脈における生化学的マーカーの測定

Marshall 静脈に挿入したカテーテルよりアブレーション前に血液サンプルを採取し、炎症マーカーである IL-6、TNF- α 、線維化マーカーである TGF- β 1 を測定する。

4) 上記の検査にかかる所要時間は約 15 分である。

5) 術後のフォローアップ

術後 2 日間は心電図モニターによる管理、また以後は 1~3 か月毎に外来にて自覚症状や心電図に基づいて不整脈再発の有無を評価する。フォローアップは研究協力病院で行うこともある。必要に応じてホルター心電図による評価を行う。心房性不整脈の再発は、術後 3 か月以降の 30 秒以上持続する心房性不整脈の出現と定義する。

7-3 観察・検査スケジュール

項目	-1week	0	1m-12m (1-3m 毎)
スケジュール	前観察期間	検査日	定期受診日
研究対象者(患者)の同意	●		
電気生理検査		●	
Marshall 静脈採血		●	
一般所見: 血圧、脈拍	●		●
心電図	●	●	●
心エコー	○		※
ホルター心電図			※※
一般血液所見	●		※
有害事象		●	● 3m まで

●; 検査日、実施日 ○術前12ヵ月以内に施行されている場合は、そのデータの使用を可とする。

※ 期間中に1回以上 ※※ 診療の必要に応じて行う

(8) 安全性について

8-1 「有害事象」及び「副作用」

実施された研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候(臨床検査値の異常を含む。)を「有害事象」とする。「有害事象」のうち、Marshall 静脈に対する電気生理検査との因果関係が有りの場合(不明を含む)を「副作用」として取り扱うこととする。

本研究では、Marshall 静脈に対する電気生理検査終了後から3か月経過した日まで「有害事象」を観察する。

8-2 「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

8-3 「予測される有害事象」

本研究における介入は Marshall 静脈に対する電気生理学的検査である。この検査において起こりうる有害事象は下記の通りである。

- 1) Marshall 静脈の損傷
- 2) 冠静脈の損傷
- 3) 心タンポナーデ
- 4) 造影剤アレルギー
- 5) 腎機能悪化
- 6) 脳梗塞
- 7) 不整脈

8-4 「重篤な有害事象」及び「疾病等」への対応

8-4-1 研究責任医師の対応

研究責任医師は、侵襲を伴う研究の実施において重篤な有害事象の発生を知った場合には、速やかに、当該重篤な有害事象や研究の継続等について倫理審査委員会に意見を聴いた上で、その旨を研究機関の長に報告するとともに、研究計画書に記載された重篤な有害事象が発生した際に研究者等が実施すべき事項に関する手順に従い、適切な対応を図る。また、速やかに当該研究の実施に携わる研究者等に対して、当該有害事象の発生に係る情報を共有する。

8-4-2 研究分担医師の対応

研究分担医師は、侵襲を伴う研究の実施において重篤な「有害事象」の発生を知った場合には、研究対象者等への説明等、必要な措置を講じるとともに、速やかに研究責任医師に報告する。

8-4-3 病院長(研究機関の長)の対応

病院長は、責任医師から重篤な有害事象の発生について、「医師主導臨床研究等に伴う重篤な有害事象に関する報告書」により報告がなされた場合には、速やかに必要な対応を行うとともに、当該有害事象についての臨床研究審査委員会の意見を踏まえて、当該研究の継続の許可又は不許可その他研究に関し必要な措置を講じる。群馬大学医学部附属病院においては、病院長の作成する手順書は「国立大学法人群馬大学医学部附属病院 医師主導臨床研究に係わる手順書」において記載されている手順とする。

8-5 救済処置

① 救済薬の交付、治療方法

- 1) Marshall 静脈の損傷が生じた場合は、バイタルの確認を行うとともに心エコーにより心嚢液貯留の有無について評価する。
- 2) 心嚢液が貯留し、心タンポナーデを生じた場合は速やかに心嚢ドレナージを行う。止血が得られない場合は外科的に止血を行うことも検討する。
- 3) 造影剤アレルギーが生じた場合は、速やかに抗アレルギー薬など必要な薬剤を投与する。アナフィラキシーショックを生じた場合はアドレナリン投与、輸液などショックに対する対応を行う。

② 急性増悪等緊急時の処置

8-5①に準じる。

8-6 効果・安全性評価委員会

該当なし

(9)「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の要約

9-1 予測される利益

本研究で用いる機材はいずれも本研究の対象に対して適応が承認され保険適用されているものであり、検査の内容も日常診療で行われる治療の一環として行われる可能性のあるものである。研究対象者(患者)の研究期間中の診療費はすべて研究対象者(患者)の保険及び研究対象者(患者)自己負担により支払われるため、研究対象者(患者)が研究に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。

9-2 予測される危険と不利益及びそれらを最小化する対策

本研究で行われる Marshall 静脈に対する電気生理検査によって、上述した有害事象が生じる可能性がある。しかしながら、これらの検査は日常診療の一環として行われる可能性があるものであり、通常の心房細動に対するカテーテルアブレーションにおける有害事象と比較して、リスクを大きく上昇させるものではない。本研究で行われる検査のために、治療時間が約 15 分延長する。

(10) 研究の中止基準

10-1 「研究対象者」ごとの中止基準

- 1) 研究実施中に研究対象者(患者)に好ましくない症状などが発現し、研究を中止すべきと担当医師が判断した場合
- 2) 研究開始後に、研究対象者(患者)においてMarshall静脈が見つからなかった場合
- 3) 研究開始後に、造影剤アレルギーなどのMarshall静脈の造影のリスクが高いと考えられる事態が判明した場合
- 4) 研究開始後に、研究対象者(患者)転居などの理由でフォローアップができなくなったとき(研究協力機関でフォローアップが継続できる場合を除く)
- 5) 研究対象者(患者)及び代諾者からの研究参加取りやめの申し出があった場合

10-2 研究全体の中止基準

下記に該当した場合は研究全体を中止する。研究責任医師は、研究を中止した場合には、研究対象者に中止したことを速やかに通知し、適切な医療の提供やその他の必要な措置を講ずる。研究責任医師は、研究を中止したときには、中止及びその理由、結果概要を文書により遅滞なく病院長に報告する。

- 1) 臨床研究審査委員会が研究を継続すべきでないと判断した場合
- 2) 研究の安全性に疑義が生じた場合
- 3) 研究の倫理的妥当性や科学的合理性を損なう事実や情報が得られた場合
- 4) 研究の実施の適正性や結果の信頼を損なう情報や事実が得られた場合

(11) 「研究対象者」の登録方法・割付方法

研究対象者(患者)が選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、臨床研究支援システム(HOPE eACReSS)により登録する。

(12) 研究実施期間

承認日から2026年9月30日まで(症例登録期間は2025年9月30日まで)

(13) 統計学的事項

13-1 有効性評価項目

当研究は治療としての介入を含まないため、有効性評価は行わない。

13-1-1 主要評価項目(プライマリーエンドポイント)

主要評価項目はアブレーション後の心房細動、心房頻拍の再発とMarshall静脈の電気生理検査所見との関連

13-1-2 予定症例数

これまでにMarshall静脈に対する電気生理検査とアブレーション後の不整脈再発の関係について評価した研究はない。このため、本研究は探索的であり、現実的に実現可能な症例数を目標症例数とする。2023年度に当院において心房細動に対する初回のアブレーションを行った症例数は約100例であった。そのうち本研究の除外基準に該当せず、研究に対する同意が得られる症例が7割と考え、研究期間中の研究の対象者の症例数は100例程度と見込まれる。

13-1-3 副次的評価項目(セカンダリーエンドポイント)

- 1) Marshall静脈ペーシングによって興奮が伝搬する範囲
- 2) Marshall静脈からのペーシングによってリエントリー様興奮が記録される頻度
- 3) Marshall静脈からのペーシングによって心房細動、心房頻拍が誘発される頻度
- 4) Marshall静脈から採取した血液サンプルにおいて得られた生化学所見と不整脈再発の関連

5)

13-2 安全性評価項目

- 1) Marshall 静脈に対する電気生理検査に伴う有害事象の頻度
- 2) 術後早期合併症

13-3 解析方法

主要評価項目の解析対象集団は、アブレーション時に Marshall 静脈に対する電気生理検査のプロトコールが完遂できた全症例である。Marshall 静脈に対する電気生理検査所見と不整脈再発の有無の関連については、共変量の調整のために、Cox 比例ハザードモデルを用いる。副次的評価項目については、正規分布の有無に応じてパラメトリックまたはノンパラメトリック解析により不整脈再発を認めた群と認めなかった群における統計学的な有意差を判定する。すべての統計解析は両側検定で p 値が 0.05 未満であった場合に統計学的に有意であるとする。

13-4 中間解析と研究の早期中止

本研究では中間解析は実施しない。

以下の場合に研究を早期中止する。

- 1) 観察された「有害事象」により、プロトコール治療の安全性に問題があると判定された場合。
- 2) 論文や学会発表など本臨床研究以外の情報に基づき、プロトコール治療の安全性に問題があると判定された場合、または研究継続の意義がなくなったと判断された場合。
- 3) 症例集積の遅れやプロトコール逸脱の頻発などの理由で、本研究の完遂が困難と判断された場合

(14) 病院長(研究機関の長)への報告内容及びその方法

研究責任医師は、以下の項目に該当する場合には、文書により病院長に報告する。

- ① 研究の倫理的妥当性又は科学的合理性を損なう又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合
- ② 研究の実施の適正性又は研究結果の信頼を損なう又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合
- ③ 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
- ④ 「重篤な有害事象」が発生した場合
- ⑤ 研究計画書を変更する場合
- ⑥ 研究を終了(中止の場合を含む。)したときは、その旨及び研究結果の概要を文書又は電磁的方法により遅滞なく病院長及び臨床研究審査委員会に報告する。
- ⑦ 研究責任医師、研究分担医師の変更を行う場合
- ⑧ 研究の進捗状況及び研究の実施に伴う「有害事象」の発生状況を年 1 回病院長及び臨床研究審査委員会に報告する。
- ⑨ その他

病院長は①、②若しくは③の報告を受けた場合には、必要に応じて、臨床研究審査委員会の意見を聴き、速やかに研究の中止、原因究明等の適切な対応を取る。この場合、臨床研究審査委員会が意見を述べる前においては、必要に応じ、研究責任医師に対し、研究の停止又は暫定的な措置を講じるよう指示する。

(15) 症例報告書(CRF)の取り扱い

電子ファイルを用いる。研究責任医師または研究分担医師は、症例報告書に速やかに記録する。研究責任医師は、個々の研究対象者の症例報告書が正しく記録されていることを確認する。

(16) 倫理的事項

16-1 遵守すべき諸規則

本研究は、「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、研究対象者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、本研究の科学的な質及び成績の信頼性を確保する。

16-2 インフォームド・コンセントの手順

研究責任医師、研究分担医師は、研究対象者に対して別に定める説明・同意文書に基づき、本研究に参加する前に研究の内容について十分に説明する。

研究に参加するかどうかについて十分考える時間を与えた後、研究責任医師及び研究分担医師は本人の自由意思による研究参加の同意を文書（別途定める同意文書）で得る。

研究対象者の同意に関連し得る新たな重要な情報が得られた場合、あるいは同意説明文書の内容の変更を伴う研究計画書の改訂が行われた場合には、研究責任医師は、速やかに当該情報に基づき説明文書を改訂し、あらかじめ臨床研究審査委員会の承認を得る。また、研究責任医師又は研究分担医師は、すでに研究に参加している研究対象者に対して、当該情報を研究対象者又は代諾者に速やかに伝え、研究に継続して参加するか否かについて、研究対象者又は代諾者の意思を確認するとともに、改訂された説明文書を用いて改めて説明し、研究への参加の継続について研究対象者又は代諾者から自由意思による同意を文書により得る。同意説明文書のいかなる改訂も、あらかじめ臨床研究審査委員会の承認を得るものとする。

16-3 同意説明文書の内容

- 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 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 研究の目的及び意義
- ④ 研究の方法（研究対象者から取得された試料・情報の利用目的及び取扱いを含む。）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負担並びに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（研究対象者等からの撤回の内容に従った措置を講ずることが困難となる場合があるときは、その旨及びその理由を含む。）
- 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 研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象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（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。）
- ⑫ 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- ⑬ 研究の資金源その他の研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益その他の研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- ⑭ 研究により得られた結果等の取扱い
- ⑮ 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応（遺伝カウンセリングを含む。）
- ⑯ 研究対象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
- ⑰ 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、他の治療方法等に関する事項

- ⑩ 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応
- ⑪ 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
- ⑫ 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
- ⑬ 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うものの場合には、研究対象者の秘密が保全されることを前提として、モニタリングに従事する者及び監査に従事する者並びに倫理審査委員会が、必要な範囲内において当該研究対象者に関する試料・情報を閲覧する旨

16-4 「研究対象者」の個人情報及びプライバシーの保護

研究対象者の人権及びプライバシーを保護するため、本研究では以下を遵守する。

- ① 本研究に関与する者はすべて、同意文書、症例報告書、原資料等の取り扱い及び研究結果の公表に際し、研究対象者の人権及びプライバシーの保護について十分配慮する。
- ② 個々の研究対象者の識別・特定は研究対象者識別コードを用いる。
- ③ 研究対象者の身元を明らかにする可能性のある記録の取り扱いについては、研究対象者の秘密保全に配慮する。

(17) 研究に関する登録

当該研究の概要（研究の名称、目的、方法、実施体制、研究対象者の選定方針等）をその実施に先立って大学病院医療情報ネットワーク研究センター 臨床試験登録システム（UMIN-CTR）

<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.html>に登録し、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新を行い、また、研究を終了したときは、遅滞なく、当該研究の結果を登録する。

(18) 健康被害に対する補償・賠償

本研究の参加または終了後に本研究に参加したことが原因となって、重篤な副作用などの健康被害を受けた場合には、通常の診療と同様に適切に治療を行う。その際の医療費は通常の保険診療にて賄う。本研究における Marshall 静脈に対する検査に起因して後遺障害が生じた場合はその程度に応じて補償金を支払い、臨床研究に関わる補償保険にて補填する。

(19) 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の実施

本研究では、研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況で研究を実施することはない。

(20) 予測される医療費（「研究対象者」の負担）

本研究は、通常の健康保険の範囲内で行われるため、研究期間中の観察・検査、使用薬剤等は患者の健康保険が適用される。

(21) 「研究対象者」に対する金銭の支払、医療費の補助

本研究では研究対象者に対する謝礼や医療費補助は行わない。

(22) 研究資金の拠出元

研究責任医師の中谷 洋介の学術研究助成基金助成金を使用する。

(23) 利益相反

研究責任医師の中谷 洋介は、本研究に用いられる電極カテーテル（EPSkinny）を販売している DVX 株式会社の資金提供による寄付講座に所属している。本研究の利害関係については、群馬大学利益相反マネジメント委員会の承認を得て行なう。また、当該研究経過を定期的に群馬大学利益相反マネジメント委員会へ報告等を行うことにより、本研究の利害関係についての公正性を保つ。

(24) 研究計画書の改訂

研究責任医師は、本研究開始後に研究計画書の改訂が必要になった場合、臨床研究審査委員会で改訂内容とその理由等について、再度審査を受け、承認を得る。

(25) 研究に係る試料及び情報等の保管

25-1 研究に係る試料及び情報等の保管

研究責任医師は本研究に係る試料及び情報等について、侵襲(軽微な侵襲を除く。)を伴う研究であって介入を行うものを実施する場合には、少なくとも本研究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研究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、適切に保管する。加工された情報と研究対象者とを照合することができる対応表を当院で保管する場合も同様とする。

研究責任医師は、試料及び情報等を保管するときは、「試料及び情報等の保管に関する手順書」に基づき、試料及び情報等の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行う。また、試料及び情報等を廃棄する場合には、必ず個人が特定できない状態で廃棄しなければならない。群馬大学医学部附属病院においては、「試料及び情報等の保管に関する手順書」については、「国立大学法人群馬大学研究活動における不正行為の防止等に関する規程(令和元年11月1日制定)」及び「国立大学法人群馬大学における研究資料等の保存方法等に関する内規(令和元年11月1日制定)」並びに「国立大学法人群馬大学医学部附属病院 医師主導臨床研究に係わる手順書」において規定されている手順とする。

25-2 研究対象者から取得された試料・情報の二次利用について

本研究で得られたデータについては、個人識別情報とリンクしない形で二次利用(メタアナリシス等)することがあり得る。研究計画書の改訂が必要な場合には、「(24) 研究計画書の改訂」の手順に従う

(26) 研究により得られた結果等の取扱い

研究により得られた結果については、研究対象者の健康状態等を評価するための情報として、その精度や確実性が、まだ十分とはいえないため、基本的に研究対象者に説明することは行わない。ただし研究対象者より結果についての問い合わせがあった場合は結果を説明する。

(27) 研究成果の帰属と結果の公表、研究の終了

27-1 研究成果の帰属

本研究で知的所有権が発生した場合、原則として、その権利は研究実施機関である国立大学法人群馬大学に帰属し、研究対象者には帰属しない。

27-2 結果の公表

主たる公表論文は英文誌に投稿する。すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。本研究では、主要評価項目の解析は予後評価終了前に実施・結果公表する。

27-3 研究の終了

研究責任医師は、研究を終了(中止の場合を含む。以下同じ。)したときは、その旨及び研究結果の概要を文書又は電磁的方法により遅滞なく病院長及び臨床研究審査委員会に報告する。

(28) モニタリング及び監査

28-1 モニタリング

本研究では、HOPE eACReSS(臨床研究支援システム)のモニタリング機能を用いて、群馬大学医学部附属病院先端医療開発センターのモニターが「モニタリングの実施に関する手順書」に従ってモニタリングを実施する。原資料との不一致、記載内容の不整合及び論理的矛盾がある場合は、必要に応じて研究責任医師に症例報告書の変更又は修正を求める。

28-2 監査

該当なし

(29)研究の外部委託について

研究に関する業務の外部委託は行わない。

(30)研究実施後における研究対象者への医療の提供に関する対応

研究終了後は、通常の保険診療での治療を継続する。

(31)研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

この研究に関する相談窓口を以下のとおり設ける。

【相談窓口】

研究責任医師： 中谷 洋介（職名：不整脈非薬物治療研究講座 特任准教授）

連絡先

群馬大学医学部附属病院 循環器内科

住所：群馬県前橋市昭和町 3-39-15

電話番号：平日（外来） 027-220-8145

夜間・休日（南4階病棟） 027-220-8153

(32)研究組織及び連絡先

32-1 研究代表医師

該当なし

32-2 研究責任医師

中谷 洋介

群馬大学大学院医学系研究科 不整脈非薬物治療研究講座

住所：〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-15

TEL：027-220-7111（内線）8145

32-3 研究分担医師

田村 峻太郎

群馬大学医学部附属病院 循環器内科・助教

住所：〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-15

TEL：027-220-8145

長谷川 寛

群馬大学医学部附属病院 循環器内科・助教

住所：〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-15

TEL：027-220-7111（内線）8145

小針 堯司

群馬大学医学部附属病院 循環器内科・医師

住所：〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-15
TEL：027-220-7111 (内線) 8145

32-4 データマネジメント担当責任者

中谷 洋介

群馬大学大学院医学系研究科 不整脈非薬物治療研究講座

住所：〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-15
TEL：027-220-7111 (内線) 8144

32-5 モニタリング担当責任者

久保田 有香

群馬大学医学部附属病院先端医療開発センター 臨床研究モニタリング部門長

住所：〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-15
TEL：027-220-8740

32-6 監査担当責任者

該当なし

32-7 統計解析担当責任者

中谷 洋介

群馬大学大学院医学系研究科 不整脈非薬物治療研究講座

住所：〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-15
TEL：027-220-7111 (内線) 8144

32-8 研究・開発計画支援担当者

該当なし

32-9 調整・管理実務担当者

該当なし

32-10 研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者(研究代表者)

該当なし

32-11 効果・安全性評価委員会

該当なし

32-12 遺伝カウンセリング担当者

該当なし

32-13 個人情報管理者

中谷 洋介

所属・職名 不整脈非薬物治療研究講座 特任准教授

住所：〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-15
TEL：027-220-8145

32-14 研究協力病院

公立富岡総合病院 担当者 杉戸 美勝

住所: 〒370-2393 群馬県富岡市富岡 2073-1

TEL: 0274-63-2111

(33) 参考資料、文献リスト

- 1) Valderrábano M, Chen HR, Sidhu J, Rao L, Ling Y, Khoury DS. Retrograde ethanol infusion in the vein of Marshall: regional left atrial ablation, vagal denervation and feasibility in humans. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2(1):50-6.
- 2) Valderrábano M, Peterson LE, Swarup V, Schurmann PA, Makkar A, Doshi RN, DeLurgio D, Athill CA, Ellenbogen KA, Natale A, Koneru J, Dave AS, Giorgberidze I, Afshar H, Guthrie ML, Bunge R, Morillo CA, Kleiman NS. Effect of Catheter Ablation With Vein of Marshall Ethanol Infusion vs Catheter Ablation Alone on Persistent Atrial Fibrillation: The VENUS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020 Oct 27;324(16):1620-1628.

(34) 付録

該当なし

