

患者さんへ

多施設臨床研究についての説明文

「高齢者中等症潰瘍性大腸炎における前向き観察型 PSL vs CAP 比較試験」

1. はじめに

私達は潰瘍性大腸炎のより良い診療方法の確立のために患者さんにご協力をいただき、臨床研究「高齢者中等症潰瘍性大腸炎における前向き観察型 PSL vs CAP 比較試験」を行いたいと思っております。以下の説明文をお読みいただき、十分納得していただいた上で研究に参加されるかの判断をしていただければ幸いです。

この研究は厚生労働省の難治性疾患克服研究事業である「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班の高齢者炎症性腸管障害プロジェクトに基づくもので、多施設での共同研究です。この研究を行うにあたり、当院の倫理審査委員会の審議に基づく学校長（または病院長）の許可を得ています。

この説明文書を読まれて、この研究に協力いただける場合は、同意書に署名をお願いいたします。研究に参加されるかどうかはあなたの自由意思でお決めください。この研究に参加されない場合でもあなたが不利益を受けることは一切ありません。

2. この研究の目的

あなたが診断された潰瘍性大腸炎は、比較的若い方に多い病気ですが、65歳以上の方にも少なからず発症が見られます。高齢の方ではもともと別の病気をかかえていることが多く、薬（特にステロイド薬）の副作用が出やすいと言われていますが、規模の大きい研究はこれまで行われておらず、若い方も高齢の方も同じように治療されているのが現状です。日本の治療ガイドラインでは、中等症患者さんへの標準的治療はステロイドで、難治例あるいはステロイド抵抗例に対して血球成分除去療法（CAP）が推奨されています。またCAPは日本以外の国ではほとんど行われておりません。

そこで今回、他の治療法であるCAPとの比較試験を行うことにより、高齢者治療においてどちらの治療法が優れているのかを知り、年齢に応じた治療法の提案ができるものと考え、皆様のご協力を募っている次第です。

3. 研究担当者

本研究は以下の担当者で実施します。

研究主任者

IBDセンター 山本隆行

研究分担者 IBD センター 梅枝 覚
 IBD センター 下山貴寛

4. 研究の方法

中等症潰瘍性大腸炎と診断され、本研究への参加に同意された患者さんを対象とします。最初に臨床症状、病気の範囲、重症度、持病や投薬の有無、治療内容、手術の有無、血液検査データを登録し、登録4週間後および8週間後に同様の内容について追跡調査を行います。この研究のためにあらたに内視鏡検査を行ったり、治療法が変わったりすることはありません。

ステロイドおよびCAPのどちらの治療を行うかは、患者さんと担当医師が相談して決めていただきます。

5. この研究への予定参加人数について

この研究は、当病院のほか全国の15施設で行われる予定です。当院では10名の患者さんにご協力をお願いする予定です。

6. 本研究のデメリットについて

本研究に参加することにより、あなたの病気の治療方針に変更を加えることはなく、新たな検査が加わることはありません。また、本研究に参加される・されないは、あなた自身に意思決定の自由があり、もし本研究に参加されない場合でも今後の診療において不利益が生じるようなことはありません。また、一度同意され、のちに同意を撤回された場合も今後の診療において不利益が生じるようなことは一切ありません。

本研究から得られた貴重なデータは論文、教科書、学会発表などの形で学術的用途に供されますが、その際は患者さんの個人情報に留意し、個人を特定できないようにした上（匿名化）で本研究の成果を公表させていただきます。個人情報の保護については、防衛医科大学校個人情報管理者の指導の下で、内科学講座の富田謙吾医師が厳重に管理等を行います。また、本研究の結果については、年に1回防衛医大の倫理委員会にその進捗状況を報告します。

7. 本研究のサポート体制について

本研究参加中に万一不測の事故が生じた場合は当方において保険診療の範囲内で万全の処置を行います。なお、本研究に伴い何らかの補償の必要性が生じた場合、防衛医大病院が金銭的補償を行うことはありません。

8. 本研究にかかる資金について

本研究に係る資金については、内科学講座の研究費を使用します。また、本研究はボラ

ンティアをお願いしておりますので、金銭的謝礼はありません。

9. その他

本研究につきましてご理解、ご協力お願い申し上げます。なお、ご不明な点がございましたら遠慮なくご相談ください。

本研究は公開データベースに登録します。

20 年 月 日 時 分～ 時 分

本研究につき説明いたしました。

〒510-0016 三重県四日市市羽津山町 10 番 8 号

四日市羽津医療センター IBD センター

電話：059-331-2000（代表）

研究主任者 山本隆行

研究分担者 梅枝 覚、下山貴寛

説明医師

印

研究計画書

高齢者 中等症潰瘍性大腸炎における前向き 観察型 PSL vs CAP 比較試験

1. 背景

潰瘍性大腸炎（以下 UC）は今なお原因不明の大腸の粘膜にびらんや潰瘍が出来る炎症性疾患である。一般に若齢発症が多いとされているが、高齢者の発症もまれではない。加えて若齢発症者が年次を重ねて高齢者になるため、高齢者の患者数が急増している。高齢者においては決して非高齢者に比較して腸管切除などに至る比率が少なくないと報告されている。その背景には高齢者ならでの、低栄養や低免疫状態が関与することが想定されている。このようなことから、高齢者には独自の治療指針が必要と考えられる。近年、高齢者における腸管切除に関与する因子はステロイド剤の使用であると海外から報告された¹⁾。血球成分除去療法はその有効性のみならず、高い安全性が期待される治療法であり、高齢者の治療に適することが想定されるが十分なエビデンスは現段階では得られていない。そのような現状に鑑み、今回の臨床研究を企画するに至った。

1) Cloe Charpentier et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. Gut 2014; 63: 423-432.

2. 目的

中等症高齢者 UC に対する CAP の有効性と安全性を明らかにすることを目的に、標準薬であるステロイドとの差異について比較検討する。

3. 試験デザイン

多施設共同による前向き、非ランダム化の観察的研究

4. 試験機器の概要

血球成分除去療法（CAP）の機器の詳細、および使用方法は、各施設で使用している機器の添付文書を参照のこと。

5. 対象患者

UC 患者で、以下 5-1 の選択基準をすべて満たし、かつ 5-2 の除外基準に抵触しない者。

5-1. 選択基準

- 1) Mayo スコアで 6 点以上 10 点以下の患者
- 2) 年齢が 65 歳以上の患者
- 3) 血管確保が可能と判断された患者
- 4) 事前に試験計画を文書で説明し、患者本人の自由意志による同意を文書により得られた患者

5-2. 除外基準

- 1) 重篤な感染症を合併している患者および合併が疑われる患者（適切な処置により感染症の症状が改善した場合は除外基準から外す）
- 2) 重篤な心疾患、腎疾患のある患者
- 3) 低血圧症患者（収縮期血圧 80mmHg 未満）
- 4) 極度の脱水、凝固系の強度亢進、重篤な貧血（Hb 8.0g/dL 未満）の患者
- 5) 悪性腫瘍を併存している患者
- 6) 人工肛門を有する患者
- 7) 12 週間以内に腸管に対する手術を受けた患者
- 8) 重篤な腸管外合併症を有する患者
- 9) 登録日前 2 週間以内に 5-ASA 製剤を開始もしくは増量した患者
- 10) 登録日前 4 週間以内にタクロリムスを投与した患者
- 11) 登録日前 4 週間以内に CAP を施行した患者
- 12) 登録日前 4 週間以内にチオプリン製剤を新たに使用開始、あるいは増量した患者
- 13) 登録日前 3 ヶ月以内にステロイド投与を行った患者（座剤およびプレドネマ注腸は可）
- 14) 登録日前 3 ヶ月以内に生物学的製剤を投与した患者

6. 試験の方法

6-1. CAP の治療方法

通常の方法で行う。

6-2. ステロイドの使用方法

各施設の通常の方法で行う。

6-3. 症例の登録手順について

- 1) 試験担当医師は被験者候補の患者が適格基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しないことを確認する。
- 2) 本試験に関する説明を患者に文書で行い、文書にて参加の同意を取得する。

3) 試験担当医師は研究事務局である防衛医科大学校消化器内科医局宛に、氏名以外のデータ（生年月日、性別、発症時年齢、診断時年齢）を FAX で登録を行い、事務局でコード番号と送られたデータを連結してから登録確認票を FAX で送付する。その後、各参加施設からコード番号付した患者情報（8. 評価観察項目のデータ）を事務局宛に郵送し、この情報は防衛医科大学校消化器内科医局内の鍵がかかる場所に、個人情報管理者のもとで厳重に管理される。

4) 登録に関する注意事項

患者から同意の撤回があった場合を除いて、一旦登録された患者は、登録の取り消しはなされない。同一症例の重複登録は不可とする。

7. 評価項目

以下に述べる情報をもとに評価の各項目を算出する。7-1で述べる指標のうち、手術移行率を primary endpoint とし、それ以外を secondary endpoint とする。

7-1. 主要評価項目

- ① 治療開始 10 週間後の simple Mayo スコアによる寛解導入率（2 点以下、かつ各サブスコア 1 点以下）
- ② 治療開始 10 週間後の simple Mayo スコアによる有効率（ Δ simple Mayo スコア > 2 または基準値の 70% 以下）
- ③ 治療開始 10 週間後の手術移行率

7-2. 安全性

中止例も含め、随伴症状および臨床検査値異常変動が発現した場合に、その症状、発現日、程度、処置、経過、試験による治療との因果関係などについて詳細に記録する。特に感染症、糖尿病、高血圧、心疾患、脳血管障害、骨折、頭痛または明らかに因果関係を否定できない事象を副作用とし、副作用発現率を評価する。

7-3. 転帰

2nd line 治療が行われた場合その内容、頻度、死亡率を評価する。

8. 評価観察項目および時期

8-1. 患者背景の調査

観察期間中に対象症例の選択基準・除外基準の調査を行うとともに、下記の項目について背景調査を行う。

性別、年齢、体重、罹病期間、手術歴、入院 or 外来、初発 or 再燃、罹患範囲、既往歴、

合併症、ステロイド使用歴、試験参加前の既治療薬

8-2. 評価観察項目および時期

治療開始前、治療開始後 5, 10 週後の以下の項目について調査する。

1) 臨床症状

排便回数、血便の状況、腹痛および腹部圧痛の有無・程度、便失禁の有無、夜間の下痢の有無、止痢剤の必要性

2) 血液検査

末梢血：白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数
生化学：AST, ALT, LDL-C、総蛋白、アルブミン、CRP、HbA1c、随時血糖

3) 有害事象

試験期間中に発生したすべての有害事象、ならびに臨床検査値異常について、その症状、程度、発現時期、処置、経過などを記録する。

9. 中止の決定

下記の項目に該当する場合は本試験を中止とする。その時点で必要な検査を行い有効性、安全性の評価を行う。

- 1) 本人の申し出があった場合
- 2) その他、担当医師が継続不可能と判断した場合

10. 有害事象発生時の対応

10-1. 有害事象発生時の被験者への対応

試験責任医師または研究分担医師は、有害事象を認めたととき、直ちに適切な処置を行うとともに、カルテならびに調査票に齟齬なく記載する。また、試験による治療を中止する場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨伝える。

10-2. 重篤な有害事象の報告

下記に示す有害事象が発生した場合は「臨床研究に関する倫理指針」に従って、報告の対象となる有害事象（研究期間中のすべての重篤な有害事象、研究終了あるいは中止後に研究機器との関連性が疑われる重篤な有害事象）について報告する。

重篤な有害事象の定義（「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」施行規則 273 条）

- 死亡または死亡につながるおそれ
- 入院または入院期間の延長
- 障害または障害につながるおそれ

- 上記に準じて重篤
- 先天異常

1 1. 試験の中止、中断

試験責任医師は以下の事項に該当する場合、研究実施継続の可否を検討する。

- CAP、プレドニゾロンの安全性、有効性に関する重大な情報が得られた時
- 被験者のリクルートが困難で予定症例に達成することが困難であると判断された時
- 予定症例数または予定期間に達する前に、研究の目的が達成された時

1 2. 実施期間

防衛医科大学校長承認後から3年間（登録期間は2年間）。

1 3. 解析方法

1 3-1. 解析対象集団

本試験は Intention-to-treat (ITT)解析を実施するため、登録された全症例を解析の対象とする。

1 3-2. 解析手法

有効性に関しては寛解導入率や有効率を算出、安全性については副作用発現率を算出する。転帰については手術移行率、2nd line 移行率を算出。

PSL 群と CAP 群の差異について、比率の差の検定等を用いて比較検討する。

1 4. 目標症例数と設定根拠

1 4-1. 目標症例数：150 例

1 4-2. 設定根拠

当施設で行った後ろ向きでの多施設共同研究において、高齢者における手術移行率は、PSL=24%、CAP=4%であった（論文未発表データ）²⁾。この違いが、比率の差の検定によって有意となるサンプルサイズの計算を行う。また、高齢者で PSL および CAP が選択される比率は 2:3 と想定したところ、 $\alpha=0.05$ 、 $1-\beta=0.80$ のとき、PSL=56、CAP=84 であった。解析不能例を考慮して 150 例とする。

2) 三浦総一郎ほか. 高齢者炎症性腸疾患診療の現状把握—過去の入院患者に関する多施設へのアンケート調査結果と前向き多施設共同研究の提案— 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 平成 23 年度総括・分担研究報告書. P120-122.

1 5. 倫理

- ① ヘルシンキ宣言（2013年フォルトアレザ大会修正）を遵守して実施する。
- ② 決められたルールに従ってコード化されたコード番号を症例毎に設定する。このコード番号により臨床情報、血液データを管理する。このため事務局が個人情報を知ることはなく、個人情報は保護される。
- ③ 人権への配慮（プライバシーの保護）について：研究実施に関わる生データ類、および同意書などを取り扱う際に被験者の秘密保護について十分配慮し、研究事務局に提出する調査票にはコード番号のみを記載する。また、研究結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含めないこととし、研究の目的以外に、研究で得られた被験者のデータを使用しないこととする。
- ④ 安全性・不利益への配慮について：研究期間中に症状の増悪などがみられた場合は速やかに研究参加を中止し、患者の不利益・危険性について十分に配慮する。また、研究への参加に関わらず、血球成分除去療法を受けることは可能であり、患者の不利益や危険性はないと考えられる。

16. 患者の費用負担

本研究に参加することで、患者に費用負担は生じない。このため、交通費などの補填などは行わない。

17. 健康被害の補償および保険への加入

通常の保険診療内で実施される試験であり、本研究を実施することに対しての特別な保険加入や金銭的補償は行わない。

18. 記録の保存

本臨床研究で作成した文書一式は、施設毎の試験責任医師が保管責任者となり、患者プライバシー保護のため施設毎に厳重に管理する。

19. 研究資金および利益の衝突

本試験の計画、実施、報告において、試験の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しない。また、試験の実施が被験者の権利・利益を損ねることがないことを確認する。

20. 研究組織および参加施設

研究責任者：防衛医科大学校 消化器内科 穂苅量太

プロトコール作成委員：

防衛医科大学校 消化器内科 高本俊介、東山正明

埼玉医科大学 加藤真吾

秋田赤十字病院 飯塚政弘

兵庫医科大学 中村志郎

札幌厚生病院 本谷聡、田中浩紀

研究事務局：防衛医科大学校 消化器内科医局

埼玉県所沢市並木3-2

電話：04-2995-1609

FAX：04-2996-5201

参加施設：

防衛医科大学校、埼玉医科大学総合医療センター、秋田赤十字病院、兵庫医科大学、札幌厚生病院、杏林大学、慶應義塾大学、新潟大学、京都府立医科大学、福岡大学筑紫病院、東京医科歯科大学、北里大学東病院、東京慈恵会医科大学、浜松南病院、大森敏秀胃腸科クリニック、札幌厚生病院 IBD センター、四日市羽津医療センター

同 意 書

四日市羽津医療センター 病院長殿

私は 『高齢者中等症潰瘍性大腸炎における前向き観察型 PSL vs CAP 比較試験』
に参加するにあたり、説明文書を用いて十分な説明を受け、この試験の目的・方法、私が協力して行う研
究協力事項とその危険性について理解しましたので、この試験に参加することに同意します。

私は下記の各項目について説明を受け、その内容を承知しました。

- 1 研究の目的・方法。
- 2 予想される効果及び副作用。
- 3 同意しない場合でも不利益を受けないこと。
- 4 同意を撤回した場合でも不利益を受けないこと。
- 5 人権、その他保護について配慮されていること。
- 6 研究に参加した場合の費用など。

私は上記の内容に同意し、以下に署名します。

同意日：平成 年 月 日

本人署名（お名前を書いてください） 氏名 _____

私はこの試験について説明文書を用いて十分に説明しました。

説明日：平成 年 月 日

試験責任（分担）医師署名 氏名 _____