

臨床研究実施計画書

第 1.0 版

研究名称

ヨーロッパと本邦における IgA 腎症の臨床的特徴の比較調査研究

研究代表者 順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学 鈴木 祐介
研究分担者 順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学 鈴木 仁
順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学 木原 正夫

2018 年 9 月 1 日 第 1 版作成
2018 年 11 月 26 日 第 2 版作成

目次

1. 研究課題名
2. 研究の目的及び意義
3. 研究の方法及び期間
4. 研究対象者の選定方針
5. 新倫理指針第 12 の規定によるインフォームド・コンセントを受ける手続等
6. 個人情報等の取扱い
7. 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、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策
8. 試料・情報の保管及び廃棄の方法
9. 研究機関の長（病院長）への報告内容及び方法
10. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の 研究に係る利益相反に関する状況
11. 研究に関する情報公開の方法
12. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
13. 研究の実施体制
14. 参考文献リスト

1. 研究課題名

ヨーロッパと本邦における IgA 腎症の臨床的特徴の比較調査研究

2. 研究の目的及び意義

(1) 研究の背景

IgA 腎症は世界で最も頻度の高い原発性糸球体腎炎である。未治療の場合約 20 年の経過で約 40%が末期腎不全へと進行する予後不良な難治性疾患である。

本症の有病率には地域差、人種差があることが知られている。本症は我が国を始めアジア太平洋地域の諸国で多発することが知られており、北欧や北米では比較的少ない。また北米においては北米先住民に多発し黒人では稀であることも知られている。このような地域差・人種差は何らかの人種的・遺伝的背景の違いによるものであることが想定される一方、腎生検施行の頻度の差などの医療環境の違いが関与する可能性も示唆されている。確定診断には腎生検による病理診断を要するため、腎生検の施行頻度が少ない地域では本症が見過ごされてしまう恐れがあるためである。

また本症に対する治療法についても、本邦と欧米では奏効率に大きな隔たりがある。IgA 腎症は、血中の糖鎖修飾異常 IgA ならびにそれに関連した免疫複合体の糸球体内沈着によって引き起こされる自己免疫疾患と考えられている。また上気道炎を契機に発症・悪化するという臨床的特徴があり、扁桃を主体とした粘膜免疫と IgA 腎症との関連は古くから注目されていた。上気道領域の持続感染及びそれに続く異常な抗体の産生が本症の発症に関与してるとの考えから、本邦では口蓋扁桃摘出＋ステロイドパルス療法(扁桃摘パルス療法)が標準的な治療のひとつとなっている。本邦の報告では早期の IgA 腎症患者に扁桃摘パルス療法を施行したところ 8 割の患者で一定の寛解を得られたと報告されており¹⁾、本邦で行われた多施設無作為比較試験では「ステロイド治療に扁桃摘を併用すると IgA 腎症の蛋白尿がさらに減る可能性がある」と報告している²⁾。一方海外においては、2016 年に欧州で行われた多施設大規模後方視的観察研究 (VALIGA study) において「1,147 例中 17 例の扁桃摘例の解析であるが、扁桃摘が必ずしも良好な腎機能予後と関連しなかった」と報告するなど³⁾、扁桃摘の有効性を疑問視する報告が散見される。こうした違いは、我が国では集団検尿制度が世界で最も多く整備されており IgA 腎症を早期に発見し治療介入できる一方、海外では腎症のステージが進行してから IgA 腎症と診断されるケースが多く、point of no remission を超えた寛解困難な症例に扁桃摘パルスを行っているため寛解率が低いなどの仮説が考えられているが、十分な比較検証はなされていない。

このような本邦と海外との差異から、本邦では我が国独自の IgA 腎症診療指針を使用している。しかしこのような差異が遺伝的背景や環境因子、医療保険制度の違いによる発見動機の違いに起因するものかを比較検証した研究はこれまでなされていない。

(2) 研究の目的

本研究は JSN (一般社団 日本腎臓学会) と ERA-EDTA (欧州腎臓透析移植学会) との多施設共同研究で、それぞれの IgA 腎症患者の臨床的背景を比較検証することを目的とする。具体的には、IgA 腎症患者の発症年齢、性別、血尿・蛋白尿の既往、eGFR、炎症性腸疾患・扁桃炎の合併や治療内容などの情報を収集する。

3. 研究の方法及び期間

(1)研究実施期間：承認日から 2020 年 3 月 31 日。

(2)研究の種類：後向きコホート研究

(3)試験のアウトライン

1) JSN と ERA-EDTA の研究分担施設は、各施設の倫理委員会に研究計画実施の承認を得る。各施設において承認が得られたら研究事務局へ承認証の写しを提出する。プロトコルの承認を事務局で確認した

後に、登録が可能となる。

3) 本研究参加施設において、研究の目的を含めた研究の実施についてオプトアウトを開示する。

4) 2016年1月1日から2017年12月31日の間に腎生検が施行されIgA腎症と診断された症例を登録し、JSNとERA-EDTAが各参加施設の研究分担者に対して臨床情報調査用紙を提供し、その回答をもって患者情報を得る。登録時に症例の個人情報には連結可能匿名化する。

5) 臨床情報調査用紙を研究事務局に送付し、研究事務局で収集されたデータを解析し公表する。

(4)使用薬の概要

該当なし

(5)使用薬の投与方法

該当なし

(6)併用薬（療法）についての規定

該当なし

(7)減量および休薬についての規定

該当なし

(8)症例登録、割付の方法

下記5.研究対象者の選定方針を参照

(9)研究対象者の研究参加予定期間

承認日から2020年3月31日

(10)観察および検査項目

年齢、性別、血尿、蛋白尿、eGFR、炎症性腸疾患・扁桃炎の合併や治療内容

4. 研究対象者の選定方針

(1)対象

2016年1月1日から2017年12月31日の間に腎生検が施行され腎臓内科でIgA腎症と診断を受けた患者

(2)選択基準

・本研究では患者選択基準を設けていない。

(3)除外基準

・重篤な疾患、IgA腎症以外の腎臓疾患の確定診断がついている者
・その他、研究責任者が被験者として不適当と判断した患者

上記(1)対象のうち(3)除外基準に該当しない場合を適格とする。

(4)中止基準

①被験者から研究参加に対して拒否の申し入れがあった場合

②本研究全体が中止された場合

③その他の理由により、研究責任者および研究分担者が研究の中止が適当と判断した場合

(5)目標症例数

「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 難治性腎疾患に関する調査研究 IgA腎症ワーキンググループ」の研究協力施設を主対象に計550例を目標とする。

(6)統計解析方法

記述統計

5. 新倫理指針第12の規定によるインフォームド・コンセントを受ける手続等

病院倫理委員会で承認の得られたオプトアウト文書をホームページ上に掲載する。研究対象者の同意に影響

を及ぼす情報が得られたときや、研究対象者の同意に影響を及ぼすような研究計画書等の変更が行われるときは、速やかに情報公開する。

オプトアウト文書には、以下の内容を含むものとする。

- 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研究機関の名称及び研究責任者の氏名
- 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研究が実施又は継続されても随時これを撤回できる旨
- ⑧研究が実施又は継続されることに同意しない、撤回することによって研究対象者等が不利益な扱いを受けない旨
- 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（匿名化する場合にはその方法を含む。）
- ⑫研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- ⑬研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

6. 個人情報等の取扱い

本研究は、「ヘルシンキ宣言」に遵守して実施する。研究実施に係る資料を取扱う際は、施設内で個人と研究IDの対照表を作成し、個人が特定される情報は含まずに取り扱う。検体の管理・解析データ管理は管理事務局で行う。これらのデータは研究全体を統括する本部事務局でのみ個人と解析結果の連結を可能とする。

なお、資料等を研究事務局等の関連機関に郵送にて送付する場合は研究IDを使用し、個人情報と研究IDの連結対応表管理にあたっては、鍵付きのキャビネットに保管する。電子保存する場合は、ネットワークから切り離されたコンピュータに保存、ファイルにはパスワードを設定し、個人情報管理者が管理する。研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。また、研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。研究の目的以外に、研究で得られた被験者の資料等を使用しない。

7. 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、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

(1) 予想される利益

本研究へ参加することによる研究対象者に直接の利益は生じないが、この研究は今後の医学の発展に繋がり、将来的には病気に苦しむ方々の診断や治療等をより効果的に行うために役立つと考えられる。

(2) 予想される不利益

本研究は過去のカルテ情報を抽出し解析するものであり、不利益が生じることはないと考えられる。

(3) 有害事象発生時の研究対象者への対応

研究担当者は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、診療録ならびに症例報告書に記載する。また、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。

(4) 研究計画書等の変更

臨床研究を安全に実施する上で必要な情報を収集し、検討する。また、新たな安全性情報等が得られた場合、必要に応じて研究計画書およびオプアウト文書を変更する。研究計画書やオプアウト文書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ、病院倫理委員会の承認を必要とする。

(5) 個々の研究対象者における中止基準

【研究中止時の対応】

研究責任者または研究分担者は、次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該研究対象者についての研究を中止する。その際は、必要に応じて中止の理由を被験者に説明する。また、中止後の研究対象者の治療については、研究対象者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

【中止基準】

- ①被験者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- ②本研究全体が中止された場合
- ③その他の理由により、研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合

8. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

実施責任者は、研究等の実施に係わる重要な文書（申請書類の控え、医学部長からの通知文書、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等）を、研究の中止または終了後5年が経過した日までの間保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。

9. 研究機関の長（病院長）への報告内容及び方法

研究機関の長（病院長）への報告については下記の通りとする。

- (1) 年1回、研究実施状況について様式第7号により報告し、研究継続の適否について病院倫理委員会の審査を受ける。
- (2) 申請時審査に用いた書類に変更が生じる場合には、事前に病院長に様式第8号により申請し、あらかじめ病院倫理委員会の承認を受ける。
- (3) 院内で重篤な有害事象が発生した場合は、速やかに様式第9号により病院長に報告し、研究継続の適否について病院倫理委員会の審査を受ける。
- (4) 研究(使用)薬等の有効性・安全性に関する重要な情報が得られた場合は、様式第10号により、研究責任者の見解を記載し、病院長に報告し、研究継続の適否について病院倫理委員会の審査を受ける。
- (5) 研究の終了時（中止または中断の場合を含む）には、様式第11号により、病院長に報告する。

10. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

本研究は、自己資金で賄われ、特定の企業からの資金は一切用いない。

11. 研究に関する情報公開の方法

本研究は、非介入研究であるため、公開データベースへの登録は不要である。得られた結果については研究代表者、責任者、分担者の協議のもと共同研究として論文あるいは学会で発表する。また、得られた結果から特許などの知的財産権が生み出された場合、その権利は日本腎臓学会に帰属する

12. 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については、下記相談窓口にて対応する。

【相談窓口】

研究代表者：鈴木 祐介

研究事務局：鈴木 仁

〒113-8431 東京都文京区本郷 3-1-3 順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学
連絡 03-3813-3111

13. 研究の実施体制

【研究代表者】

順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学 教授 鈴木 祐介

【研究事務局】

順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学 准教授 鈴木 仁

〒113-8431 東京都文京区本郷 3-1-3 TEL 03-3813-3111

【参加施設と研究責任者】

東京慈恵会医科大学臨床研修センター 腎臓・高血圧内科	川村 哲也
東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科	横尾 隆
東京慈恵会医科大学附属第三病院 腎臓・高血圧内科	宮崎 陽一
東京慈恵会医科大学附属柏病院 腎臓・高血圧内科	小倉 誠
足利赤十字病院 内科	平野 景太
吉祥寺あさひ病院 内科	安田 隆
名古屋大学大学院医学系研究科 CKD 先進診療システム学寄附講座	安田 宜成
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 腎臓・高血圧内科	白井 小百合
聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科	市川 大介
昭和大学医学部 腎臓内科	柴田 孝則
帝京大学医学部 内科	藤垣 嘉秀
島根大学医学部附属病院 腎臓内科	伊藤 孝史
宮崎大学医学部 血液・血管先端医療学講座	藤元 昭一
長崎大学病院 腎臓内科	西野 友哉
東京女子医科大学 腎臓小児科	服部 元史
徳島大学医学部 小児科	香美 祥二
東京都立小児総合医療センター 総合診療科	幡谷 浩史
JCHO 仙台病院 腎センター内科	佐藤 光博
大阪市立大学大学院医学研究科 代謝内分泌病態内科学	仲谷 慎也
福岡東医療センター内科	片渕 律子
琉球大学大学院医学研究科育成医学（小児科）講座	中西 浩一
和歌山県立医科大学 小児科	島 友子
大分大学医学部 内分泌・膠原病・腎臓内科学講座	福田 顕弘
新潟大学腎膠原病内科学	成田 一衛

東京女子医科大学 腎臓内科	森山 能仁
公益財団法人 田附興風会 北野病院	塚本 達雄
東京都保健医療公社大久保病院	若井 幸子
京都大学腎臓内科	柳田 素子
順天堂大学練馬病院	井尾 浩章
順天堂大学浦安病院	林野 久紀

【研究事務局における実施体制】

研究責任者	順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学 教授 鈴木 祐介
研究分担者	順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学 准教授 鈴木 仁
研究分担者	順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学 准教授 木原 正夫
研究協力者	順天堂東京江東高齢者医療センター 腎・高血圧内科 助教 柳川 宏之
研究協力者	順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学 大学院生 深尾 勇輔

【個人情報管理責任者】

順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科学

准教授 鈴木 仁

〒113-8431 東京都文京区本郷 3-1-3 TEL 03-3813-3111

14. 参考文献リスト

1. Hotta O: Use of corticosteroids, other immunosuppressive therapies, and tonsillectomy in the treatment of IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 24: 244- 255, 2004
2. Kawamura T, *et al*: A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy.; *Nephrol Dial Transplant*. 1546-53, 2014
3. Feehally J, *et al*: Tonsillectomy in a European Cohort of 1147 Patients with IgA Nephropathy.; *Nephron*. ;132(1):15-24. 2016