

臨床研究審査結果通知書

受付番号 547

2020年9月30日

JA 北海道厚生連札幌厚生病院 院長 殿

JA 北海道厚生連札幌厚生病院 倫理委員会

委員長 内田 恒 印

審査依頼のあった件についての審査結果を下記のとおり通知いたします。

記

診療科	消化器内科 IBD センター
実施責任者	加藤 正樹
課題名	潰瘍性大腸炎におけるウステキヌマブの有効性とその背景因子に関する検討 二施設後ろ向き観察研究
審査事項 (審査資料)	<input checked="" type="checkbox"/> 実施の適否 (様式 (1) (西暦 2020年9月18日付)) <input type="checkbox"/> 継続の適否 <input type="checkbox"/> 変更 (様式 (2) (西暦 年 月 付)) <input type="checkbox"/> 継続審査 (様式 (3) (西暦 年 月 日付)) <input type="checkbox"/> 有害事象 (様式 (4) (西暦 年 月 日付)) <input type="checkbox"/> 逸脱 (書 (西暦 年 月 日付)) <input type="checkbox"/> 安全性 (書 (西暦 年 月 日付)) <input type="checkbox"/> その他 () <input type="checkbox"/> その他 ()
審査日	審査日: 2020年9月30日
審査結果	<input checked="" type="checkbox"/> 承認
「承認」以外 の場合の理由	
備考	

2020年9月30日

申請者 殿

依頼のあった自主臨床研究に関する審査事項について上記のとおり決定しましたので通知いたします。

JA 北海道厚生連札幌厚生病院 院長 髭 修平 印

審 査 申 請 書

2020年 9月 18日

JA北海道厚生連札幌厚生病院 院長 殿

(診療科長)

所属 ・ 職 IBDセンター・副院長兼IBDセンター長
氏 名 本谷 聡 印

(研究責任者)

氏 名 加藤 正樹 印

※ 受付番号 547
(受付番号は記入しないこと)

1	審査対象 <input checked="" type="checkbox"/> 実施計画 <input type="checkbox"/> JA北海道厚生連札幌厚生病院単独の研究 <input checked="" type="checkbox"/> JA北海道厚生連札幌厚生病院を主幹機関とする多施設共同研究 <input type="checkbox"/> 他施設を主幹機関とする多施設共同研究 (主幹機関名:) <input type="checkbox"/> 出版公表原稿 <input type="checkbox"/> その他 ()
2	課題名 潰瘍性大腸炎におけるウステキヌマブの有効性とその背景因子に関する検討 -二施設後ろ向き観察研究-
3	研究責任者 所属:IBDセンター 職名:医長 氏名:加藤 正樹
4	研究分担者 (全員記入) 所属:IBDセンター 職名:副院長兼IBDセンター長 氏名:本谷 聡 IBDセンター 医長 加藤 正樹
5	研究等の期間 倫理委員会承認後～2021年12月31日
6	研究等の概要 (1)研究等の種類 *該当するものを一つ選択すること <input type="checkbox"/> 医薬品又は医療機器を用いた、予防・診断又は治療方法に関する介入 ⁱ を伴う臨床研究 ⁱⁱ <input type="checkbox"/> 介入を伴う臨床研究 (上記に該当するものを除く) <input checked="" type="checkbox"/> 介入を伴わない臨床研究 <input type="checkbox"/> 疫学研究 ⁱⁱⁱ <input type="checkbox"/> その他 (具体的に:) (2)背景、意義・目的 【背景】 潰瘍性大腸炎 (UC) は、主として大腸粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成するびまん性非特異性炎症疾患である ^{1, 2)} 。これまでのUCの治療は5-ASA製剤やステロイド、免疫調節薬、血球成分除去療法に加えて、抗TNF- α 抗体製剤やカルシニューリン阻害剤が治療の主体であったが、近年、細胞接着分子や新たなサイトカインをターゲットにした新規薬剤が登場した。ウステキヌマブ(UST)はインターロイキン-12 およびインターロイキン-23 の p40 サブユニットに対するモノクローナル抗体製剤であり、炎症性腸疾患に深くかかわるIL-12およびIL-23を阻害することにより消化管の炎症を抑制すると期待されている。UNIFI試験 ³⁾ では8週後の寛解率はプラセボ群5.3%に対しUST130mg投与群は15.6%、体重1kg当たり6mg投与群は15.5%と有意に高く、さらに8週改善例を対象にした長期維持試験にて44週時の寛解率はプラセボ群24.0%に対し、

自主臨様式 (1)

UST90mg の 12 週ごと投与群は 38.4%、8 週ごと投与群は 43.8%と有意に高かった。本邦においては 2020 年 3 月に UST の UC に対する保険承認がなされたが、本邦の実臨床における UST の有効性の検討は不十分であり、他の薬剤を含めた治療選択肢の位置づけ、さらに有効症例の検討など解決すべき課題は多い。

【目的】

潰瘍性大腸炎におけるウステキヌマブ治療において、本邦の実臨床における短期・長期有効性とその背景因子を検討する。

(3)方法

1. 研究デザイン

多施設後ろ向き観察研究

2. 研究のアウトライン

- (1) 各施設において所定様式の症例ファイルに氏名、生年月日、IDなどの個人情報を含めない形で症例データを入力する。
- (2) 研究責任者へ症例ファイルを提出し、データを集積する。
- (3) 集積したデータベースを基に研究責任者が解析を実施する。

3. 併用禁止薬・併用禁止治療

後ろ向き研究であるため規定はない。併用治療についても集積・評価する。

4. 調査項目

- (1) 患者背景 (UST開始時)
性別、年齢、罹病期間 (診断からの期間)、病型、CAI、CRP、ヘモグロビン、アルブミン、内視鏡スコア、便中カルプロテクチン
- (2) 併用療法 (UST開始時)
経口 5-ASA 製剤、局所 5-ASA 製剤、血球成分除去療法、免疫調節薬 (アザチオプリン、6-メルカプトプリン)、プレドニゾロン、局所ステロイド製剤、タクロリムス、シクロスポリン、インフリキシマブ、ゴリムマブ、アダリムマブ、トファシチニブ、ベドリズマブ
- (3) 治療歴
プレドニゾロン、血球成分除去療法、免疫調節薬 (アザチオプリン、6-メルカプトプリン)、タクロリムス、シクロスポリン、インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、トファシチニブ、ベドリズマブ
- (4) UST開始後、8週時 (または中止) のCAI、CRP、ヘモグロビン、アルブミン、便中カルプロテクチン
- (5) UST開始後の寛解日以降における再燃の有無、再燃日、あるいは新たな寛解導入療法の追加の有無、追加日
- (6) 臨床的寛解にてUST中止した症例における、中止時のCRP、ヘモグロビン、アルブミン、内視鏡スコア、便中カルプロテクチンとUST最終投与日
- (7) 調査期間における腸管切除の有無および腸管切除日
- (8) 有害事象の有無とその内容

※内視鏡スコアは以下のスコアを用いた

Mayo Endoscopic Subscore ⁴⁾

Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity ⁵⁾

自主臨様式 (1)

5. 評価項目

(1) 主要評価項目

UST開始後、8週時の寛解率

(2) 副次評価項目

UST開始後、4週の有効率、寛解率

UST開始後、8週の有効率、寛解率

UST開始後、4週、8週、寛解率に影響する患者背景因子の探索

UST開始後、4週、8週の寛解例における累積非再燃率、累積非手術率

寛解中のUST中止例における、累積非再燃率

UST中止の理由

有害事象の発生率とその内容

など

6. 統計解析

寛解率、寛解までの期間、および寛解症例における非再燃率、全体の非手術率に及ぼす背景因子の影響を単変量解析、多変量解析にて検討する。

名義変数 : Fisher's exact test, Chi-square test, Log-rank test

連続変数 : Mann-Whitney U test, Student T test

多変量解析 : Logistic regression analysis, Cox regression analysis

7. 予測される医学上の貢献

潰瘍性大腸炎に対するUSTの実臨床における治療成績とその関連因子が明らかになることにより、患者の治療選択時において重要な情報を提示することが可能となる。これにより、本邦におけるUSTのより適正な使用に繋がることが予測される。

8. 研究の終了

研究の終了時には、主任研究者は、速やかに終了報告書を倫理委員会に提出する。

9. 研究実施期間

倫理委員会承認日～2021年12月31日

(4) 見込まれる結果

潰瘍性大腸炎に対するUSTの実臨床における治療成績とその関連因子が明らかになることにより、患者の治療選択時において重要な情報を提示することが可能となる。これにより、本邦におけるUSTのより適正な使用に繋がることが予測される。

*該当する項目について、にチェックすること。

*文章を記入する部分の行数の増減は自由。ただし、項目自体の削除はしないこと。

*臨床研究の新規申請の場合には、自主臨様式 (1) 別紙を添付すること。

i 予防、診断、治療、看護ケア及びリハビリテーション等について、次の行為を行うことをいう。

①通常の診療を超えた医療行為であって、研究目的で実施するもの。

②通常の診療と同等の医療行為であっても、被験者の集団を原則として2群以上のグループに分け、それぞれに異なる治療方法、診断方法、予防方法その他の健康に影響を与えると考えられる要因に関する作為又は無作為の割付けを行ってその効果等をグループ間で比較するもの。

自主臨様式 (1)

ii 医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される次に掲げる医学系研究であつて、人を対象とするもの。

①介入を伴う研究であつて、医薬品又は医療機器を用いた予防、診断又は治療方法に関するもの

②介入を伴う研究（①に該当するものを除く）

③介入を伴わず、試料等を用いた研究であつて、疫学研究をふくまないもの（＝観察研究）

1. 「医学系研究」には、医学に関する研究とともに、歯学、薬学、看護学、リハビリテーション学、予防医学、健康科学に関する研究が含まれる。
2. 観察研究には以下のものを含む。通常の診療の範囲内であつて、いわゆるランダム化、割付け等を行わない医療行為における記録、結果及び当該医療行為に用いた検体等を利用する研究

iii 明確に特定された人間集団の中で出現する健康に関する様々な事象の頻度及び分布並びにそれらに影響を与える要因を明らかにする科学研究

7 研究の対象及び実施医療機関

(1) 対象者 *具体的な選択基準、性別、年齢、除外基準等を記載すること

選択基準

2020年4月1日～2020年8月31日にウステキヌマブを投与された潰瘍性大腸炎患者

1. 除外基準

- 1) UST 施行前の Lichtiger's Clinical Activity Index (CAI) が診療情報から計測不能と判断された患者
- 2) UST 施行前の CAI が 5 未満であった患者
- 3) 通常の UST を 0、8 または 12 週の投与以外の方法で寛解導入がなされた患者
- 4) 大腸全切除術を施行された患者

(2) 予定症例数

- JA北海道厚生連札幌厚生病院 : 例
- 多施設共同研究の場合の総症例数 : 50例

(3) 実施場所

- JA北海道厚生連札幌厚生病院(具体的な場所:)
- 共同研究機関

(全ての機関名: JA北海道厚生連札幌厚生病院、聖マリアンナ医科大学病院)

*別紙リスト添付でも可

(4) 研究期間

- 倫理委員会承認日から 2021年 12月 31日まで
- 年 月 日から 年 月 日まで

(5) 試料等¹⁾の採取及び利用

- 本研究のために、新たな試料等を取得又は採取して利用する。
 - 新たな診療情報を取得する。
 - 人体から新たに試料(血液、組織等)を採取する。
 - 採取は、被験者の診療等に必要な検査等を実施する際に、付随的に(研究に使用する量を増量して)行う。
 - 採取は、被験者の診療等に必要な検査等とは別に行う。
- 本研究のために、新たな試料等の取得又は採取をしない。
- 既存試料等²⁾を利用する。
 - 既存の診療情報を利用する。
 - 既存の人体から採取された試料(血液、組織等)を利用する。
 - 被験者の同意あり *同意を得た際の説明文書等を添付すること。
 - 被験者の同意なし
 - 研究開始前に新たに同意を得る。
 - 新たに同意を得る予定はない。
- 既存試料等は利用しない。
- その他 ()

8 研究における医学倫理的配慮について

(1) 研究の対象とする個人の人権擁護

① 「人権擁護」として遵守する宣言・指針 *チェックしたものは必ず読んでいます。

- ヘルシンキ宣言 (必須)
- 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (H29. 5. 28改正)
- その他 ()

② 被験者の個人情報の保護に関する対策

匿名化の方法

氏名・生年月日・住所・電話番号の削除ⁱⁱⁱ

個人識別符号が含まれない^{iv}

匿名化しない

匿名化する場合の具体的な方法又は匿名化しない場合の理由：

③その他（具体的に）：

(2) 研究の対象となる者に理解を求め同意を得る方法

① インフォームド・コンセントのための手続きと方法

*下記3項目のうち、該当するものを一つ選択すること。

文書によりインフォームド・コンセントを得る。

被験者から本研究への参加の同意を得るために用いる説明文書及び同意書は、JA北海道厚生連札幌厚生病院倫理委員会において承認を得たものを使用する。なお、同意取得にあたっては、研究責任者又は研究分担者が説明文書を用いて研究の内容等を説明する。被験者が説明内容を十分に理解したことを確認した上で、本研究への参加について本人の自由意思による同意を文書で取得する。同意に際して、説明を行った者は同意書に記名押印又は署名し、日付を記入する。

その他（具体的に）：

文書による説明及び文書による同意に代えて、説明の内容及び被験者から受けた同意に関する記録を作成する。

インフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しないため、本研究の目的を含む研究の実施について必要な情報を公開し、必要に応じて研究への参加を拒否できるようにする。

② 被験者本人からインフォームド・コンセントを得ることが困難な場合の代諾者の選定

選定しない

選定する

被代諾者の種類 *該当者を全て選択

未成年（16歳未満 16歳以上20歳未満）

有効なインフォームド・コンセントを与えることができない成年者

死者

その他（ ）

*被験者が16歳以上20歳未満の場合は、代諾者と共に原則として本人の承諾を得る必要がある。

(3) 研究によって生ずる個人への不利益並びに危険性と医学上の貢献の予測

① 被験者に生ずる不利益並びに危険性の有無

*研究に伴う身体的・精神的に不快な状態を含む。例として、採血（生検）による痛み、かゆみ、出血による危険、留置による血栓、内出血、循環障害、被ばく、薬の副作用、高血圧、個人情報漏洩、医療費（経費負担）の支出増等。

なし

あり

ある場合その内容：

② 被験者に直接的にもたらされうる利益

直接的な利益なし

直接的な利益あり

ある場合その内容：

<p>③研究によってもたらされうる医学上の貢献 具体的な内容： 潰瘍性大腸炎に対する UST の実臨床における治療成績とその関連因子が明らかになることにより、患者の治療選択時において重要な情報を提示することが可能となる。 これにより、本邦における UST のより適正な使用に繋がることが予測される。</p> <p>④被験者の費用負担 <input checked="" type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり</p>
<p>9 本研究に伴い被験者に健康被害等の有害事象が生じた場合の補償</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 有害事象は生じない（理由： _____） <input type="checkbox"/> 保険診療による対応 _____ <input type="checkbox"/> 保険診療以外の補償制度等の適用（制度名等： _____） <input type="checkbox"/> その他（ _____）</p>
<p>10 研究終了後の対応</p> <p>(1)研究成果の公表 <input checked="" type="checkbox"/> 被験者を特定できないようにした上で、学会や学術雑誌で公表する。 <input type="checkbox"/> 予定していない。</p> <p>(2)研究終了後の試料等の保存 <input type="checkbox"/> 匿名化の上、全て廃棄する。 <input checked="" type="checkbox"/> 保存する。 ①試料等の種類：<input type="checkbox"/> 血液、組織等 <input checked="" type="checkbox"/> 電子データ <input type="checkbox"/> その他（ _____） ②匿名化の方法：<input checked="" type="checkbox"/> 氏名・生年月日・住所・電話番号の削除 <input type="checkbox"/> 個人識別符号が含まれない <input type="checkbox"/> 匿名化しない ③保存期間：<input checked="" type="checkbox"/> 2024年 12月 31日まで <input type="checkbox"/> 期限を定めない ④保存場所：<input checked="" type="checkbox"/> JA北海道厚生連札幌厚生病院（具体的な保存場所： _____） <input type="checkbox"/> 共同研究機関（具体的な保存場所： _____）</p>
<p>11 その他</p> <p>(1)研究資金源 *該当するものを全て選択</p> <p><input type="checkbox"/> 科学研究費補助金以外の省庁等の公的研究費（資金名： _____） <input type="checkbox"/> 受託研究費・共同研究費 _____ <input type="checkbox"/> その他の資金（資金名： _____） <input checked="" type="checkbox"/> 研究費は必要としない。</p> <p>(2)本研究に伴う利益相反（Conflict of Interest：COI、利害の衝突）について *本研究に関与する企業・団体との間で想定される下記の項目について、該当するものを全て選択。 <input checked="" type="checkbox"/> 利益相反は起こらない。 <input type="checkbox"/> 本研究の実施によって、本務である教育・研究・診療等に支障を来す可能性がある。 <input type="checkbox"/> 企業等から、研究資金以外の謝金等の支払いや、特許権の共有・譲渡がある。 または、当該企業の株式（未公開株・ストックオプションを含む）を所有している。 <input type="checkbox"/> 企業等との間に、顧問等の非常勤を含む雇用関係や、親族・師弟関係等の個人的関係がある。 <input type="checkbox"/> 企業等から、研究資金以外に機器や消耗品等の提供を受けている。</p> <p>(3)臨床研究登録データベースへの登録 *臨床研究のうち、侵襲性を有する介入研究の場合は登録が必要である。 <input checked="" type="checkbox"/> 登録不要 <input type="checkbox"/> 研究開始前に登録予定 *多施設共同研究で、主幹機関が登録する場合を含む。 <input type="checkbox"/> 知的財産等の関係で登録できない。</p>

<p>(4) ホームページ等での研究課題名等公開の可否</p> <p>*倫理委員会の議事要旨の概要を公開するため、原則公開とする。否の場合は、特許申請を予定しているなど具体的な理由を記載すること。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 可</p> <p><input type="checkbox"/> 否 (不掲載理由: _____)</p>
<p>12 参考文献等一覧 *論文は、著者名、タイトル、刊、ページ、年の順に記載。</p> <p>1) Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. Lancet. 2007; 369: 1641-57.</p> <p>2) Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. J Crohns Colitis. 2008; 2: 1-23.</p> <p>3) Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N. Eng. J. Med 2019; 381: 1201-1214</p> <p>4) Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM, et al. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. N Engl J Med 1987; 317: 1625-9</p> <p>5) Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al. Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. Gastroenterology 2013; 145: 987-995</p>
<p>13 添付資料一覧</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 実施計画書</p> <p><input type="checkbox"/> 説明文書・同意文書</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> その他、倫理委員会事務局が必要と判断するもの</p> <p><input type="checkbox"/> 症例報告書の見本 (データシート)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 使用医薬品の添付文書等</p> <p><input type="checkbox"/> 本院が主体となって行う他施設共同研究の場合、全実施施設の研究責任者との実施についての合意文書の写し</p> <p><input type="checkbox"/> 当該研究を行うことの必要性、安全性、有効性等を説明しうる論文</p>

自主臨様式 (1) 別紙

*該当する項目について、にチェックすること。

*文章を記入する部分の行数の増減は自由。ただし、項目自体の削除はしないこと。

i 臨床研究に用いようとする血液、組織、細胞、体液、排泄物及びこれらから抽出した DNA 等の人の体の一部並びに被験者の診療情報（死者に係るものを含む。）をいう。ただし、学術的な価値が定まり、研究実績として十分認められ、研究用に広く一般に利用され、かつ、一般に入手可能な組織、細胞、体液及び排泄物並びにこれらから抽出した DNA 等は、含まれない。なお、診療情報とは、診断及び治療を通じて得られた疾病名、投薬名、検査結果等の情報をいう。

ii 次のいずれかに該当する試料等をいう。

①本臨床研究計画書の作成時までに既に存在する試料等

②本臨床研究計画書の作成時以降に収集した試料であって、収集の時点においては本臨床研究に用いることを目的としていなかったもの

iv 個人識別記号とは、特定個人の身体の一部の特徴を電子計算機のように供するために変換した文字、番号、記号その他の符号であって、当該特定の個人を識別することができるもの。

v 利害の衝突とは、研究者等が研究の実施や報告の際に、金銭的な利益やそれ以外の個人的な利益のためにその専門的な判断を曲げてしまう（もしくは曲げたと判断される）ような状況を示す。

この利害の衝突は、金銭的な利害の衝突とそれ以外の利害の衝突に分類できる。

金銭的な利害の衝突とは、研究者等が資金提供や研究依頼のあった者・団体（政府、財団、企業等）から、臨床研究に係る資金源の他に機器や消耗品等の提供を受けること、実施料を受け取ること、その株式を所有（未公開株やストックオプションを含む）すること、特許権を共有・譲渡されること、講演料や著述料の支払いを受けていること等である。

それ以外の利害の衝突とは、研究者等が資金提供や研究依頼のあった者・団体との間に顧問等の非常勤を含む雇用関係があることや、親族や師弟関係等の個人的関係があることなど、研究者等の関連組織との関わりについての問題などが考えられる。

上記の様な利害の衝突の中でも、明示的に確認することが出来る①資金源等の金銭上の利害の衝突②研究者等の関連組織との関わりについては少なくとも記載するべきである。（臨床研究に関する倫理指針 Q & A より抜粋）