

QOLの指標として日本語版SF-36 v2（別紙参照）を用いる。

一次評価項目

- | 寛解導入率
- | 死亡率
- | 末期腎不全移行率

二次評価項目

- | 有効性の評価
 1. 全期間を通じてのBVAS
 2. 寛解までの期間
 3. 寛解導入から再燃までの期間
 4. 再燃率
 5. 6ヶ月毎のVDI
- | 安全性の評価
 1. 治療開始後の有害事象
 2. 治療薬と有害事象との因果関係
- | 生活の質評価： 6ヶ月毎の日本語版SF-36 v2を用いる。

三次評価項目

- | 検査所見
 1. MPO-ANCA値
 2. 感染症マーカー
 3. ジーンチップを用いたトランスクリプトーム発現パターン
(難治性血管炎の病態解析研究で既に倫理委員会承認済み)
- | プレドニゾン累積投与量

8. 観察および検査項目

治療開始前、6週、12週、6ヶ月で評価、以降3ヶ月ごとに6ヶ月、計12ヶ月経過を追跡する。評価項目と時期は以下の通りとする。

Date	治療前	1週	6週	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	12ヶ月	15ヶ月	18ヶ月
同意書取得	○								
患者背景の確認	○								
システムレビュー	○		○	○	○	○	○	○	○
BVAS	○		○	○	○	○	○	○	○
VDI	○				○		○		○
臨床的重症度分類	○				○		○		○
SF-36(ADL評価)	○				○		○		○
病型分類	○				○		○		○
腎機能#1	○		○	○	○	○	○	○	○
肺機能#2	○		○	○	○		○		○
MPO-ANCA	○		○	○	○	○	○	○	○
感染症マーカー	○		○	○	○	○	○	○	○
ジーンチップ解析	○	○							
血清保存	○		○	○	○	○	○	○	○

CY投与中にはCBCを2～4週ごとに定期的に検査する。

#1 腎機能：血清Cr、尿潜血、尿蛋白、尿沈渣（細胞性円柱）

#2 肺機能：労作時息切れ(Hugh-Jones)、血痰、酸素投与量、胸部単純X線（異常な場合HRC T）、肺機能(%VC, %DLCO)、KL-6

9. 中止基準

- 1) 被験者から試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- 2) 登録後に適応基準を満足しないことが判明した場合
- 3) 登録後に除外基準に該当することが判明した場合
- 4) 原疾患の悪化のため、試験プロトコールの投与継続が好ましくないと判断された場合
- 5) 合併症の増悪により試験の継続が困難な場合
- 6) 有害事象により試験の継続が困難な場合
- 7) 著しくコンプライアンス不良の場合（全予定投与回数の70%未満の服薬とな

ると判断される場合、あるいは120%を越えると判断される場合)

8) 安全性検討委員会の判断により試験全体が中止された場合

9) その他の理由により、医師が試験を中止することが適当と判断した場合

試験担当医師は何らかの理由で試験継続が不可能と判断した場合には、試験プロトコールを中止し、中止・脱落の日付・時期、中止・脱落の理由、経過をカルテならびに症例報告書に明記するとともに、中止・脱落時点で必要な検査を行い有効性・安全性の評価を行う。特に、有害事象発生により中止した場合は、可能なかぎり原状に回復するまでフォローすることとする。

なお、中止症例についても被験者の同意が得られればプロトコールに従った観察・評価を継続していく。

10. 有害事象発生時の取り扱い

(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試験分担医師は、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、カルテならびに症例報告書に記載する。また、試験薬の投与を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。

(2) 重篤な有害事象の報告

・重篤な有害事象の定義

- 1) 死亡または死亡につながるおそれ
- 2) 入院または入院期間の延長
- 3) 障害または障害につながるおそれ
- 4) 後世代または先天性の疾病または異常

・報告の対象となる有害事象

試験期間中の全ての重篤な有害事象、試験終了（中止）後に試験薬との関連性が疑われる重篤な有害事象

可及的速やかに試験推進委員会並びに安全性検討委員会に報告する。

11. 試験実施期間

平成 17年 1月 1日から平成 19年 9月 30日（登録締切平成18年3月31日）

12. データの集計

連結可能匿名化された症例報告書のデータは専用のWebサイトに登録する。その管理は試験推進委員会事務局が行う。（Webサイトの運用支援会社として2社と交渉中）

集められたデータは、本試験では中止・脱落症例に関してもその後の治療への反応性なども併せて追跡していくことが今後の本疾患における治療法確立においては重要であるため、中止・脱落症例に関しても同様の評価項目で追跡していくこととする。

データの解析は企画推進委員会、活動性評価委員会、腎臓病理検討委員会、合併症検討委員会の委員会ごとに行い、それぞれの研究テーマについて各委員会主体に研究発表す

る。

13. 目標症例数

当院の申請目標症例数 10例

試験全体： 目標症例数 50例

14. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮

(1) 人権への配慮（プライバシーの保護）

・本研究実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。

・病院外に提出する症例報告書では、登録時に通達した被験者識別コードを用いることとし、被験者を特定できる情報を含まないようにする。被験者識別管理は、各施設ごとに決めた担当者（当施設ではリウマチ・膠原病・アレルギー内科の大学院 野崎俊子）が行う。また試験の目的以外に、試験で得られた被験者のデータを使用しない。

(2) 安全性・不利益への配慮

・有害事象発生時は速やかに適切な診察と処置を行う。

さらに、重篤な有害事象発生時は安全性検討委員会に報告する。安全性検討委員会は、その因果関係と本臨床試験継続の可否について審議決定し、その結果を参加施設全員に通達する。

15. 患者の費用負担

本研究において使用される薬剤・検査はすべて通常診療の範囲内で行われているものであるため通常の患者負担で行うこととする。

16. 健康被害の補償および保険への加入

(1) 健康被害の補償

健康被害の補償は原則患者の健康保険によることとし、すぐに適切な治療を開始することとする。

(2) 賠償保険への加入

賠償責任に備え、試験責任医師および試験分担医師は賠償責任保険に加入すること

17. 本研究終了後の試料等の取扱いの方針

血液試料は、本研究のためだけに用い、研究終了後は廃棄される。しかし、患者の同意が得られれば、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も保管する。この場合は、連結可能匿名化した上で、試料が使い切られるまで保管する。なお、将来、試料を研究に用いる場合は、改めてその研究計画書を医の倫理委員会において承認を受けた上で利用する。

18. GCP及びヘルシンキ宣言への対応

本研究はGCPを準用するものとする。また、ヘルシンキ宣言（2000年改訂）を遵守して実施する。

19. 記録の保存

試験責任医師は、試験等の実施に係わる必須文書（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、被験者識別コードリスト、同意書、症例報告書等の控え、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）を保存し、研究発表後5年後に廃棄する。

20. 検体の保存

既に承認済みの「難治性血管炎の病態解析研究」にて採取・保存した治療開始前の患者試料は、研究終了後も5年間保存することとする。

21. 組織

活動組織として以下の委員会を設ける。

1) 試験推進委員会

定期的に臨床試験の進捗状況を把握し、各施設に臨床試験の進行を促す。
また、新たな前向き臨床試験の立案、プロトコール作成を行う。

2) 安全性検討委員会

重篤な有害事象発生時に試験との因果関係を審議し、試験の継続の可否を決定する。構成員は、試験担当医師以外から選定する。

3) 活動性評価委員会

本試験で得られたデータから、MPO-ANCA関連血管炎に適した活動性や後遺症評価法、寛解・再燃の基準等を確認し、その有用性を検証する。

4) 腎臓病理検討委員会

本試験で得られた腎臓等の生検組織所見並びに臨床データを解析し、病型分類、予後推定因子などの研究を行う。

5) 肺病変検討委員会

本試験で得られた画像等の臨床データ（並びに生検組織所見）を解析し、病型分類、予後推定因子などの研究を行う。

6) 合併症検討委員会

本試験のデータをもとに、血管炎治療における合併症の解析とその対策法を研究する。

7) 統計解析アドバイザー

統計解析の観点からプロトコールの評価を行なうと共に、研究成果の統計解析における専門的助言を行なう。

8) トランスクリプトーム解析委員会

本試験で得られた血液試料をもとにトランスクリプトーム解析を行う。

9) プロテオミクス解析委員会

本試験で得られた血液試料をもとにプロテオミクス解析を行う。

10) 事務局

症例の登録・データ管理のためのWebサイトを管理し、症例登録、定期的な経過報告等を各施設に連絡・促進し、登録状況等に関する情報伝達・管理を行う。

各委員会名簿：別紙参照

22.実施予定施設

岡山大学医学部腎・免疫・内分泌代謝内科学

川崎市立川崎病院リウマチ科

北里大学医学部膠原病・感染内科学

北野病院腎臓内科

京都大学臨床免疫学

杏林大学医学部第一内科

神戸大学臨床病態・免疫学

埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科

順天堂大学医学部膠原病内科

順天堂大学医学部腎臓内科

順天堂越谷病院

聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科

筑波大学医学部腎臓病態医学

筑波大学臨床免疫学

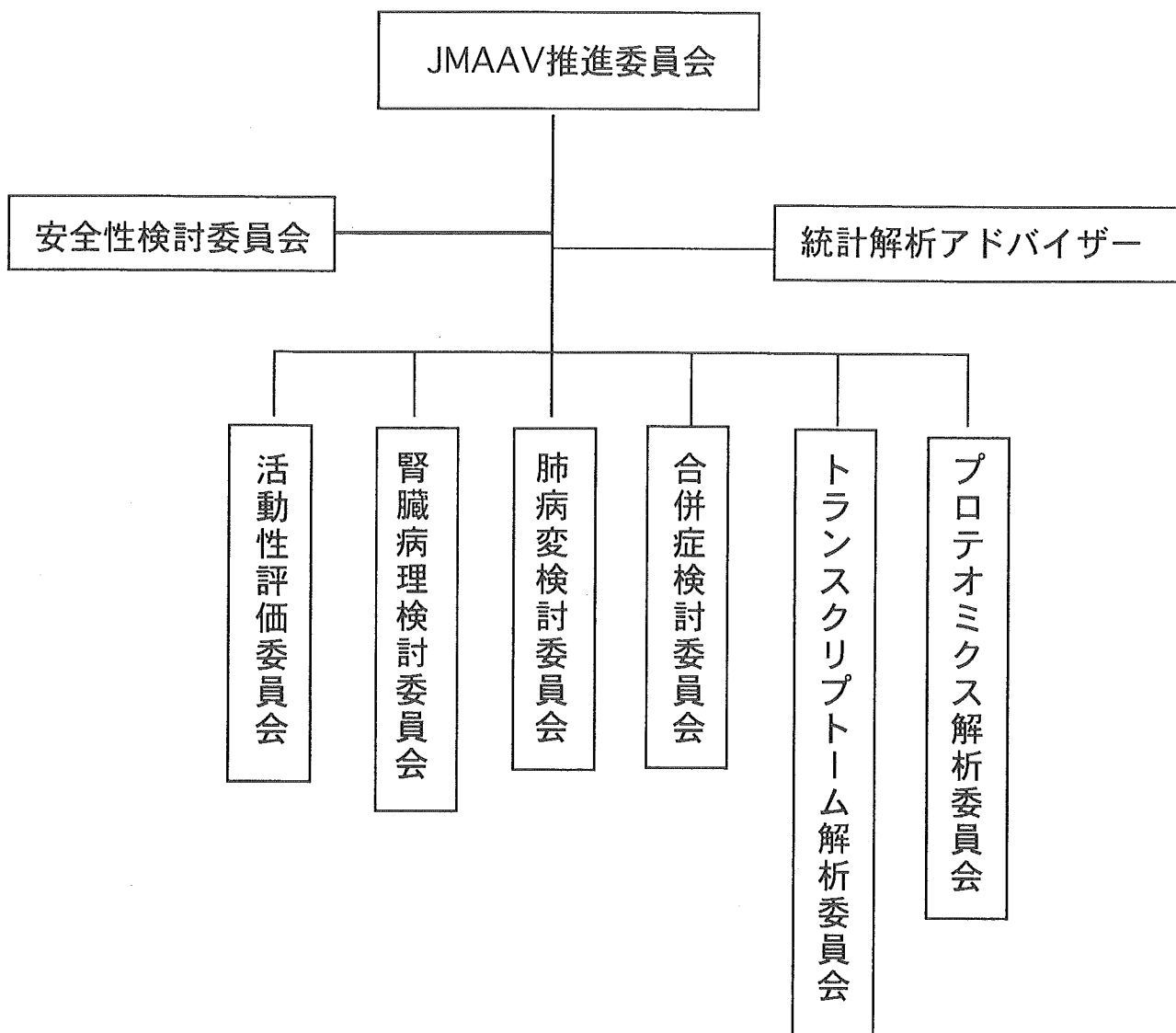
帝京大学内科

天理よろづ相談所病院総合内科

東海大学医学部リウマチ内科学

東京医科大学霞ヶ浦病院
東京医科大学八王子医療センター腎臓内科
東京女子医科大学第4内科
東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター
東京大学呼吸器内科学
日本医科大学第4内科
福岡大学病院腎臓内科
藤田保健衛生大学リウマチ感染症内科
北海道大学医学部病態内科学講座・第2内科
和歌山県立医科大学皮膚科学

(50音順)



同 意 說 明 文 書

患者様に対する同意説明文書

(1) はじめに (研究協力の任意性と撤回の自由)

この説明文書は、あなたが参加しようとする研究の内容について記述したものです。この研究に参加するかどうかは、あなたが以下の説明を理解し、納得されたうえでの自発的な意思に基づきます。したがって、この研究への参加をお断りになっても何ら不利益を受けることもありませんし、参加に同意した場合でも、被験者であるあなたの自由意志で随時これを撤回できます。

研究参加の同意書に署名または記名捺印される前に必ずこの説明書を熟読してください。研究担当医師は、この説明文書にしたがって口頭で説明を加えますので、わからないことがありましたら、どんなことでも気軽に質問してください。

(2) 研究課題名

「MPO-ANCA 関連血管炎に対する標準的治療プロトコルの有用性を明らかにする前向き臨床試験」

(3) 研究目的

MPO-ANCA 関連血管炎は、主に顕微鏡的多発血管炎、特発性急速進行性腎炎などで MPO-ANCA が陽性となる疾患であり、腎・肺を主体に全身性多臓器障害をきたす危険性のある疾患です。しかし、その最適な治療法は確立されていません。欧米では、全身性血管炎に対しシクロホスファミドとステロイド大量投与の併用療法が標準的治療法として用いられており、寛解導入率90%以上の効果を発揮することが前向き臨床試験で確認されています。しかし、欧米の ANCA 関連血管炎の患者の多くは、PR3-ANCA 陽性例であり、MPO-ANCA 陽性例は少ないため、我が国に多い MPO-ANCA 陽性の血管炎の患者に対し、欧米の成績をそのまま当てはめることは困難です。

このため、我が国では専門施設毎に異なった治療方針が用いられており、MPO-ANCA 関連血管炎に対する最適な治療法が確立されていません。このような現状を改善するため、厚労省難治性血管炎に関する研究班において、過去の研究結果や欧米での臨床試験、ならびに各専門医の経験等を総合して、専門医による討論が繰り返されてきました。その結果、多くの専門医の合意に基づいた現時点で最も有用と考えられる“標準的治療プロトコル”が作成されました。

厚労省難治性血管炎班により作成された MPO-ANCA 関連血管炎に対する標準的治療プロトコルは、我が国の専門医によるコンセンサスに基づいたものであり、現時点で最も有用

な治療法と考えられますが、有効性や安全性に関する信頼性を確立するためには、前向き臨床試験による検証が必要です。

そこで、全国の専門施設が共同で、MPO-ANCA 関連血管炎の患者に対してこの標準的治療プロトコールに基づいた治療を行い、その有効性と安全性を確認することを目的としました。さらに、治療開始前に患者の血液中の微量物質を測定することにより、この治療法に対する患者の感受性の違いを予測する手段を確立することを目指します。

また、治療の有用性を評価する上で、国際基準ならびに我が国の一部で用いられている評価法を併用することにより、我が国の MPO-ANCA 関連血管炎患者に適した評価法を確立することをも目指します。

(4) MPO-ANCA とは

血液を流れる白血球の一種で好中球と呼ばれる細胞があります。この細胞の中に含まれる酵素に対する自己抗体を総称して抗好中球細胞質抗体 (ANCA) といいます。これらの酵素のうちミエロペロキシダーゼ (MPO) という酵素に対する自己抗体を MPO-ANCA と略して呼んでいます。

人間の体には、外から侵入した有害な異物 (病原体) を排除する「免疫」とよばれる力が備わっています。

この免疫を担っているものの一つが「抗体」と呼ばれる血液中のタンパク質で、一つ一つの病原体に鍵と鍵穴の関係のように特異的に結合して病原体を無力化する働きがあります。免疫は本来ならば自分自身には向けられることはないのですが、ある種の病気では免疫が自分の体を異物と間違えて、自分自身の体の成分に対する抗体を作ってしまうことがあります。このような自分自身を攻撃してしまう抗体のことを「自己抗体」とよびこのような病気のことを「自己免疫疾患」といいます。血管炎に含まれる病気の多くは自己免疫疾患でもあります。

(5) 研究の責任者及び担当医師

この研究は聖マリアンナ医科大学の尾崎承一教授を主任研究者とする厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班による多施設共同研究です。当院における研究責任者も、リウマチ・膠原病・アレルギー内科 尾崎承一教授であり、研究分担医師はリウマチ・膠原病・アレルギー内科 山田秀裕、岡 寛、菅田文彦、永渕裕子、岡崎貴裕、山本直弘、上月雅子、吉田智彦、赤荻 淳、今村愉子、難病治療研究センター 加藤智啓の各医師です。連絡先は、聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科 (電話番号: 044-977-8111(代表)) です。

(6) この研究の方法

MPO-ANCA 関連血管炎と診断されましたら、速やかに治療が開始されることとなります。この際に、標準的治療プロトコールに沿った治療が行われます。標準的治療プロトコールでは、原則として中等量 (0.5mg/kg/日) 以上のステロイドと免疫抑制薬のシクロホスファミドが用いられます。

一般的に、ステロイドは世界的にもほとんどすべての血管炎の患者さんに使用されますが、シクロホスファミドは、施設によって、また重症度によって使用されたりされなかったりします。標準的治療プロトコールでは欧米の方法より少なめな投与量が設定されています。しかし、病気の重症度に応じて治療薬の投与量が異なります。また、投与量や投与開始時期も個々の患者にあわせて主治医が柔軟的に判断して決められることとなります。したがって、具体的な治療スケジュールは主治医の先生から詳しく説明があります。

また、治療開始前に 20cc の血液を研究資料として採血させていただきます。

治療開始後、3ヶ月毎に血管炎の活動性の評価がなされます。全身の診察と血液・尿検査が行われ、必要に応じてX線写真が撮影されます。それ以外は、通常の治療と全く変わりありません。治療後18ヶ月まで経過を観察させていただきます。

(7) 予想される利益および不利益

現時点で利用可能な最適な治療法として多くの血管炎専門医の合意に基づいた“標準的治療プロトコール”を受けることに不利益はないと考えられます。ただし、治療薬による副作用の可能性はあります。

本研究の結果からすぐに、あなたにとって直接有用な情報をもたらす可能性は低いと考えられます。しかし、研究の成果は今後の医学の発展に寄与するものと期待されます。その結果、将来、血管炎の診断や予防、治療などがより効果的に行われることが期待されます。

(8) プライバシーの保護について

あなたの血液や診療記録は、研究する前に住所、氏名、生年月日、病院の診察券番号などを削り、代わりに新しく符号をつけ、どこの誰の試料かが分からないようにした上で、厳重に保管します。どこの誰の試料かが分からないようにしたことにより、あなたの分析結果は、分析を行う研究者にも、あなたのものであると分からなくなります。採血後の血液は、その中に MPO-ANCA 関連血管炎の病態と関連する微量物質が存在するかどうかを検査され、これらの微量物質の存在と病気との関係が検討されます。検査結果は、試験目的にのみ使用させていただきます。個人を特定する情報は一切公表されません。

研究の成果は、学会、学術雑誌、厚生労働省のホームページなどに公表されることがありますが、その場合にも、あなたの個人情報には分からないようにデータが処理されます。

(9) この試験の費用について

通常の保険診療の範囲内で治療が行われますので、通常の医療費は患者さんの負担となります。研究のために通常の診療費以上の費用が請求されることはありません。

(10) この試験の本学における位置付けについて

本研究は、本学に設置されている医の倫理委員会にて、倫理的・科学的妥当性について審査され、その実施が承認されております。

(11) 本研究終了後の試料等の取扱いの方針

あなたの血液は、本研究のためだけに用いさせていただき、研究終了後は廃棄されていきます。しかし、もし同意していただければ、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も保管させていただきたいと思っております。この場合は、符号によってどこの誰の試料かが分からないようにした上で、試料が使い切られるまで保管します。なお、将来、試料を研究に用いる場合は、改めてその研究計画書を医の倫理委員会において承認を受けた上で利用します。

(12) 同意書へのご署名

以上のことをご了承の上、この臨床試験に参加頂ける場合には、同意書にご署名をお願いいたします。

(13) 実施施設名・連絡先

聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科

電話番号 : 044-977-8111 (代表)

研究責任医師 : 尾崎 承一 内線 4108 PHS : 80009

担当医師 : 山田 秀裕 内線 4288 PHS : 80052

岡 寛 内線 4285 PHS : 80063

菅田 文彦 内線 4285 PHS : 80805

永渕 裕子 内線 4285 PHS : 80560

岡崎 貴裕 内線 4285 PHS : 81320

山本 直弘 内線 4285 PHS : 80812

上月 雅子 内線 4285 PHS : 80159

吉田 智彦 内線 4285 PHS : 81388

赤荻 淳 内線 4285 PHS : 81386

今村 愉子 内線 4285 PHS : 80151

同意書

聖マリアンナ医科大学
病院長 明石勝也 殿
研究責任者 リウマチ・膠原病・アレルギー内科教授 尾崎承一 殿

私は、下記研究について、その目的・方法・予想される結果・危険性などについて説明文書を用いた説明を受け、理解し、自らの自由意思により本試験に参加することに同意します。また、本試験に対する同意はいつでも撤回でき、撤回した場合でも何ら不利益を被らないことを確認していることを申し添えます。

◆ 研究課題名

MPO-ANCA 関連血管炎に対する標準的治療プロトコルの有用性を明らかにする前向き臨床試験

◆ 説明を受け理解した事項

- (1) 研究協力の任意性と撤回の自由
- (2) 研究目的
- (3) 研究の責任者及び担当医師
- (4) 研究方法
- (5) 予想される利益および不利益
- (6) プライバシーの保護について
- (7) 研究結果の開示
- (8) 費用について
- (9) 本研究の本学における位置付けについて
- (10) 本研究終了後の試料等の取扱の方針
- (11) 同意書へのご署名

<研究終了後の試料の取扱に関する条件>

研究協力するにあたり、本研究終了後提供試料の取扱について、以下の条件で同意いたします。(同意される条件文の□にレ点をつけて下さい。)

本研究が終了したら、

- 速やかに試料を廃棄し、本研究以外には使用しない。
- 長期保存し、将来新たに計画・実施される遺伝子解析研究以外のリウマチ性疾患・膠原病疾患等の血清学的研究に使用してもよい。

同意した日 _____ 平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日

本人署名または
記名・捺印 _____

説明した日 _____ 平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日

説明した医師 _____

患者コード番号表

MPO-ANCA関連血管炎に対する前向き臨床試験

連結可能匿名化のための患者コード番号表

	患者コード番号	患者名	カルテ番号	登録年月日	登録FAX送信日
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

F A X 登 録 票

施設名 : _____
担当者名 : _____

FAX登録票

新規

削除

治療前

1週

6週

3ヵ月

6ヵ月

9ヵ月

12ヵ月

15ヵ月

18ヵ月

作成日: 2004.9.15

患者識別コード名 : _____

性 : 男 女

年齢 : _____

疾患名 : MPA cPN RPGN

MPO ANCA : 陽性 陰性 未試行

pANCA : 陽性 陰性 未試行

cANCA : 陽性 陰性 未試行

障害臓器 : 脳 眼 肺 心 腎 腸管 末梢神経

除外基準 : 該当せず 該当項目あり

文書同意 : YES NO

標準的治療

開始年月日 : 20 年 月 日

コメント : _____

患者識別コード名：

1 週間後	ジーンチップ解析 ○ 済 ○ 未
----------	--



患者識別コード名：

6 週 間 後	システムレビュー	○済	○未
	BVAS	○済	○未
	腎機能および肺機能	○済	○未
	MPO ANCA	○済	○未
	感染症マーカー	○済	○未
	血清保存（任意）	○済	○未

