

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

内耳自己免疫病の診断のための内耳特異的抗体検査法の確立に関する研究(倫理申請)
研究分担者 狩野章太郎 東京大学医学部附属病院 講師

研究要旨 内耳自己免疫病の診断のための内耳特異的抗体検査法の確立に関する研究を開始するにあたり、倫理申請書を作成し、東京大学医学部附属病院の倫理委員会に提出、承認を受けた。

A．研究目的

内耳自己免疫病の診断のための内耳特異的抗体検査法の確立に関する研究を開始するにあたり、東京大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を受けることである。

B．研究方法

内耳自己免疫病の診断のための内耳特異的抗体検査法の確立に関する研究を開始するにあたり、倫理申請書を作成し、東京大学医学部附属病院の倫理委員会に提出した。

(倫理面への配慮)

研究に際しては東京大学医学部附属病院倫理委員会の承認を受けて行なった。

C．研究結果

内耳自己免疫病の診断のための内耳特異的抗体検査法の確立に関する研究を開始するにあたり、倫理申請書を作成し、東京大学医学部附属病院の倫理委員会から承認された。(倫理申請書と審査結果を資料として添付する。)

D．考察

内耳自己免疫病の診断のための内耳特異的抗体検査法の確立に関する研究を開始するにあたり、倫理申請書を作成し、東京大学医学部附属病院の倫理委員会に提出、承認を受けたので、本研究が開始することができた。

E．結論

内耳自己免疫病の診断のための内耳特異的抗体検査法の確立に関する研究を開始するにあたり、倫理申請書を作成し、東京大学医学部附属病院の倫理委員会に提出、承認を受け、本研究を開始した。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

研究倫理審査申請書

最終更新日 第16版 2016年03月15日
受付日 2015年12月15日

東京大学大学院医学系研究科長・医学部長 殿

申請者(研究責任者) 氏名 柿木 章伸
所属・職名 耳鼻咽喉科・聴覚音声外科・准教授
電話(内線) 36912 E-mail kakigia@gmail.com

下記の研究について、倫理審査を申請いたします。

記

研究課題	内耳自己免疫病の診断のための内耳特異的抗体検査法の確立に関する研究																									
キーワード	観察研究、前向き研究、人体試料の使用、内耳自己免疫病、難聴、めまい、コクリン																									
研究従事者の 氏名・所属・職名等	<table border="1"> <thead> <tr> <th>(氏名)</th> <th>(所属)</th> <th>(職名)</th> <th>(内線)</th> <th>(研究倫理セミナー受講No及び有効期限)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>柿木 章伸</td> <td>耳鼻咽喉科・聴覚音声外科</td> <td>准教授</td> <td>36912</td> <td>2015-3011(2018/03/31)</td> </tr> <tr> <td>狩野 章太郎</td> <td>耳鼻咽喉科・聴覚音声外科</td> <td>講師</td> <td>36914</td> <td>2014-0169(2017/03/31)</td> </tr> <tr> <td>松本 有</td> <td>耳鼻咽喉科・聴覚音声外科</td> <td>助教</td> <td>30610</td> <td>2013-1137(2016/03/31)</td> </tr> <tr> <td>樫尾 明憲</td> <td>耳鼻咽喉科・聴覚音声外科</td> <td>助教</td> <td>37658</td> <td>2014-0658(2017/03/31)</td> </tr> </tbody> </table>	(氏名)	(所属)	(職名)	(内線)	(研究倫理セミナー受講No及び有効期限)	柿木 章伸	耳鼻咽喉科・聴覚音声外科	准教授	36912	2015-3011(2018/03/31)	狩野 章太郎	耳鼻咽喉科・聴覚音声外科	講師	36914	2014-0169(2017/03/31)	松本 有	耳鼻咽喉科・聴覚音声外科	助教	30610	2013-1137(2016/03/31)	樫尾 明憲	耳鼻咽喉科・聴覚音声外科	助教	37658	2014-0658(2017/03/31)
(氏名)	(所属)	(職名)	(内線)	(研究倫理セミナー受講No及び有効期限)																						
柿木 章伸	耳鼻咽喉科・聴覚音声外科	准教授	36912	2015-3011(2018/03/31)																						
狩野 章太郎	耳鼻咽喉科・聴覚音声外科	講師	36914	2014-0169(2017/03/31)																						
松本 有	耳鼻咽喉科・聴覚音声外科	助教	30610	2013-1137(2016/03/31)																						
樫尾 明憲	耳鼻咽喉科・聴覚音声外科	助教	37658	2014-0658(2017/03/31)																						
教室責任者/ 診療科長	氏名：山唄 達也 所属：耳鼻咽喉科・聴覚音声外科																									
連絡担当者	氏名：柿木 章伸 所属：耳鼻咽喉科・聴覚音声外科 電話：(内線)36912 E-mail：kakigia@gmail.com																									
添付資料一覧	回答書(申請者→委員長)(様式第2-1号).doc 資料1 説明文書.doc 資料2 同意書・同意撤回書.doc																									

研究計画書

<p>1. 研究課題 内耳自己免疫病の診断のための内耳特異的抗体検査法の確立に関する研究</p>			
<p>2. 研究の概要</p> <p>2・1 背景及び目的 内耳自己免疫病は、自己抗体もしくは免疫担当細胞が内耳を標的とすることにより発症する、進行性の難聴およびめまいを有する疾患である。内耳自己免疫病は、まれな疾患であり、難聴もしくはめまい患者の1%以下と考えられている。典型的な臨床像は、数か月にわたり耳鳴を伴う進行性の難聴である。血液検査では、自己抗体が陽性となることがある。耳鳴と難聴は両側性のこともある。約半数ではめまい体平衡異常をきたす。本疾患は根本的な原因は不明であり、根治的な治療法が確立しておらず、かつ後遺症を残すおそれがある。現在、本疾患に対する客観的な指標や外注で行える検査法が無いため、その診断は臨床症状とステロイドや免疫抑制剤への反応性によって行われることが多い。本研究では、内耳自己免疫病の客観的な指標として血清中の内耳特異的抗体検査法を確立することを目的とし、コマーシャルベースの検査法の確立を目指す。</p> <p>2・2 方法 耳鼻咽喉科外来受診者のうち、16歳以上の、めまい、難聴、耳鳴りを主訴とする患者のうち、内耳自己免疫病が疑われる患者に対し、検査の内容を説明し同意を得た後に、血清を採取する。診断は、カルテ情報（性別、発症年齢、身体所見、現病歴、既往歴、生活習慣、治療内容、家族歴）・CT・MRI画像・聴力検査、平衡機能検査の結果をもとに行う。採取された患者血清は凍結保存するとともに、リコンビナント内耳タンパク（cochlin）を抗原とするcochlin特異的抗体検査をウエスタンブロット法にて行い、内耳自己抗体診断の有用性を検証する。次に、ELISA法にて同検査法（cochlinを抗原とするcochlin特異的抗体検査法）を確立する。本研究用の血液採取は、通常、内耳自己免疫病が疑われた場合に行う血液検査（スクリーニング、自己抗体検査、赤沈）の採血時に追加で10cc採血する。採血回数は、通常診療で行っている、治療前、治療後の2回である。病状悪化時などに通常診療で追加で採血検査を行う場合には、本検査も追加で行い、10cc追加採血する。</p>			
実施期間及び対象期間	承認後 5 年間	研究期間	承認後 5 年間
<p>2・3 対象及び資料（試料）等</p> <p>1) 対象 ○研究参加者：耳鼻咽喉科のめまい、難聴、耳鳴患者のうち、内耳自己免疫病が疑われる患者を対象とする。対象年齢は16歳以上とし、性別は男女ともに対象とする。除外基準は無い。 ○特に倫理的な配慮を必要とする研究参加者として未成年者が有る。 理由：内耳自己免疫病はすべての年代に起こりうるものであり、未成年者を含まない形では研究の成果が著しく損なわれるため。 ○人数又は例数：「年間約50例・合計約250例」 ※研究期間が5年以上となることが予想される場合は、延長申請を行う。</p> <p>2) 資料（試料）等 カルテ情報（性別、発症年齢、身体所見、現病歴、既往歴、生活習慣、治療内容、家族歴）・CT・MRI画像・血液検査、聴力検査、平衡機能検査。 検査はいずれも通常の診療で行われた結果を用いる。 本研究用の血液採取は、通常診療で行われる血液検査（スクリーニング、自己抗体検査、赤沈）の採血時に追加で10cc行われる。</p>			
<p>2・4 研究参加者（被験者・研究対象者）の実体験 ○本研究は通常の診療で内耳自己免疫病が疑われた患者に対し行われる。 ①患者は耳鼻咽喉科外来を受診した際、内耳自己免疫病が疑われた場合、診察室で研究担当者からインフォームドコンセントを行われる。 ②通常診療では、自己免疫疾患の有無のために採血検査が行われるが、採血室で採血される際、本研究用の採血が追加で10cc行われる。 ③検査により自己免疫疾患が確定し、治療が行われた場合には、治療終了後に全身状態のチェックを目的に採血検査が行われる。採血室で採血される際、本研究用の採血が追加で10cc行われる。 ④本研究のための追加採血には軽微な侵襲がある。インフォームドコンセントに掛かる拘束時間は有り10分程度である。</p>			
<p>3. 研究を実施する施設とその役割</p> <p>1) 該当する本学および学外施設名とその役割（別途添付可） ①インフォームド・コンセントを受ける施設：東京大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・聴覚音声外科外来診療室 ②個人情報及び資料等を収集又は所有する施設：東京大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科准教授室 ③資料等を匿名化する施設：東京大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科准教授室 ④資料等を解析する施設：東京大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科准教授室 ⑤資料等を保存する施設：東京大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科准教授室</p> <p>2)（該当する場合）学外施設での対応とその状況（別途添付可） 該当なし</p>			

4. 研究における倫理的配慮

4・1 インフォームド・コンセント

1) 実施方法

○研究参加者に対し説明を行う方法
説明文書（資料1）を用いる。
○研究参加者から同意を受ける方法あるいは「研究への不参加」の意思を明らかにする方法
同意書・同意撤回書を用いる（資料2）

2) 特に倫理的な配慮を必要とする研究参加者への配慮の有無と対応策 → あり（内容を記入） なし
ありの場合は、該当項目の番号を○で囲み、対処する方法を記入すること。
①未成年者 2.成人で十分な判断能力のない場合 3.成人で意識のない場合 4.その他 例えば病名に対する配慮が必要な場合
○代諾者からインフォームド・コンセントを受ける方法
未成年者の場合は保護者から同意書を取得する。

4・2 個人情報保護

個人情報

本学内で個人情報を取扱います。

はい 取扱う個人識別情報 氏名 性別 イニシャル 患者ID 生年月日 電話番号
住所 メールアドレス その他

取扱う個人識別情報を含む資料（試料） 画像データ（写真） 生体試料 症例報告書
その他（聴力検査、前庭機能検査）

いいえ 再度、資料（試料）に個人情報が含まれていないことを共同研究者と確認しました。 はい いいえ

***以降、個人情報を取扱う方のみチェックしてください。**

個人情報等に係る基本的責務

1. 個人情報等の保護

個人情報の取扱いに関して、倫理指針の規定の他、個人情報の保護に関する法律（平成15年法律第57号）、独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律（平成15年法律59号）において制定される条件等を守ります。
はい いいえ

2. 適切な取得等

2-1. 研究の実施に当たって、偽りその他不正の手段により個人情報等を取扱っていません。
はい いいえ

2-2. あらかじめ研究対象者から同意を受けている範囲を超えて、研究の実施に伴って取得された個人情報等を取扱っていません。
はい いいえ

安全管理

1. 適切な取扱い

1-1. 研究の実施に伴って取得された個人情報であって当該研究者等の所属する研究機関が保有するもの（他に委託して保管する場合も含む）の漏洩、滅失又はき損の防止その他の安全管理の為、当該情報を適切に取扱います。
はい いいえ

1-2. 研究責任者である（氏名：柿木 章伸）が個人情報を適切に管理します。
はい いいえ

1-3. 個人情報保護の方法

個人情報を含むすべての資料（試料）については匿名化を行います（画像データは患者情報等を削除、音声データは固有名詞を匿名化し逐語録を作成します）。

はい

連結可能匿名化します

1) 個人情報の保存について 期間（研究終了後5年）
場所（耳鼻咽喉科准教授室）
方法（鍵のかかるロッカーに保管する。）

2) 個人情報の破棄について 時期（研究終了後5年）
方法（匿名化のまま、紙データについてはシュレッダー等を用いて廃棄し、電子データについてはデータを完全に消去する。）

連結不可能匿名化します

1) この時点で個人情報がすべて削除されていることを理解しています。 はい いいえ

いいえ

匿名化しません（診療端末等のオリジナルデータから直接データを送付用書類に転記した上で、即座に転記した書類を削除する場合などが該当します）

1) 個人情報を診療端末等から抽出し保管することはありません。 はい いいえ

1-4. 学外に送付する書類から個人情報を削除します。 はい いいえ 該当せず

2. 安全管理のための体制整備、監督等

2-1. 組織的安全管理措置

1) 所属する教室内で個人情報の管理を徹底します。 はい いいえ

2) 所属する教室の教室責任者は個人情報を取扱っている研究課題を把握しています。 はい いいえ

<p>2-2. 人的安全措施</p> <p>1) 本研究の研究従事者は匿名化に関する知識及び公表の際の手続きを理解しています。 ■はい □いいえ</p> <p>2-3. 物理的安全措置</p> <p>1) 個人情報(鍵の掛かる居室内のPC、あるいは病院診療端末内のファイルサービス、あるいは鍵の掛かるロッカー)に保管し盗難防止に努めます。 ■はい □いいえ</p> <p>2-4. 技術的安全措置</p> <p>1) 個人情報を含む電子ファイルはパスワードロックをかけ、パスワードロックのかかるスタンドアローンのPC、あるいは病院診療端末内のファイルサービスに保管します。 ■はい □いいえ</p> <p>2) 個人情報を取扱うPCは不正ソフトウェア対策を講じています。 ■はい □いいえ</p>
<p>4・3 本学における個人情報を含まない資料等の取扱</p> <p>研究責任者である柿本章伸が耳鼻咽喉科准教授室の鍵のかかるロッカーに保管する。血清に関しては耳鼻咽喉科研究室の冷凍庫に保管する。</p> <p>血清も含め保存は研究終了後5年とするが、研究終了後5年以上保存する場合は延長申請を行う。</p> <p>○廃棄する時期と方法</p> <p>連結可能匿名化後のデータは研究責任者である柿本章伸が耳鼻咽喉科准教授室のパスワードロックのかかるスタンドアローンのパソコンに保管し、研究終了5年後にデータを削除する。その他の資料は耳鼻咽喉科准教授室に保管し、研究終了5年後に廃棄する。廃棄する場合には、匿名化のまま、紙データについてはシュレッダー等を用いて廃棄し、電子データについてはデータを完全に消去する。血清は連結匿名化されたラベル等の識別コードは消去し、医療廃棄物として廃棄する。</p> <p>○当該研究課題の範囲外で使用する可能性が生じた場合には再申請を行う。</p> <p>○当該研究の研究従事者以外が使用する可能性が生じた場合には再申請を行う。</p>
<p>5. 安全の確保</p> <p>1) 研究によって研究参加者に生じうる危険や不快感</p> <p>○本研究は、本研究のための血液採取と通常実施されている診療あるいは診療録を基にした観察研究である。血液採取に関しては、通常実施される診療での血液採取時に追加で採取されるものであり、被験者が本研究に参加することによる危険や不快感の発生はほとんどないが、小児に対しては、細心の注意を払い、追加採血に際し、不快感を示す場合は検査を中止する。</p> <p>○個人情報及び資料は、他のコンピュータと切り離されたコンピュータを使用し、外部記憶媒体に記録させ、その記憶媒体は、鍵をかけて厳重に保管するので、第三者に知られる危険性は無い。</p> <p>2) 危険や不快感への対応策</p> <p>○危険や不快感が生じない理由</p> <p>連結可能匿名化・既存資料等の使用・2回目の穿刺なし</p> <p>3) 研究参加者に対する研究結果の開示</p> <p>○研究参加者への開示は有</p> <p>開示内容は個別の結果のみとする。</p> <p>○開示の方法</p> <p>参加者個別には個別結果のみとし、全体の結果は論文投稿・学会発表にて行う。</p>
<p>6. 備考</p> <p>本研究は平成 27年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業) 研究代表者 柿本章伸から行われる。</p> <p>研究参加者へ謝金は発生しない。</p> <p>本研究に関して、開示すべき利益相反関係はない。</p>

研究参加者の皆様へ

研究課題「内耳自己免疫病の診断のための内耳特異的抗体検査法の確立に関する研究」へのご協力をお願い

1. この研究の概要

【研究課題】

内耳自己免疫病の診断のための内耳特異的抗体検査法の確立に関する研究

【研究機関名及び研究責任者氏名】

この研究が行われる研究機関と研究責任者は次に示す通りです。

研究機関 東京大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科・聴覚音声外科

研究責任者 柿木章伸・耳鼻咽喉科・聴覚音声外科・准教授

担当業務：データ収集・匿名化・データ解析

【研究目的】

内耳自己免疫病は、自己抗体もしくは免疫担当細胞が内耳を標的とすることにより発症する進行性の難聴およびめまいを有する疾患です。内耳自己免疫病は、まれな疾患であり、難聴もしくはめまい患者の1%以下と考えられています。典型的な臨床像は、数か月にわたり耳鳴を伴う進行性の難聴です。血液検査では、自己抗体が陽性となることがあります。耳鳴と難聴は両側性のこともあります。約半数ではめまい体平衡異常をきたします。本疾患は根本的な原因は不明であり、根治的な治療法が確立しておらず、かつ後遺症を残すおそれがあります。

現在、本疾患に対する客観的な指標や外注で行える検査法が無いため、その診断は臨床症状とステロイドや免疫抑制剤への反応性によって行われることが多いです。本研究では、内耳自己免疫病の客観的な指標として血清中の内耳特異的抗体検査法を確立することを目的とし、外注で行える検査法の確立を目指します。本研究により、内耳自己免疫病の客観的な指標として血清中の内耳特異的抗体検査法が確立すれば、診療ガイドライン等に反映させ、有効な診断法が普及することが期待されます。

【研究方法】

東京大学附属病院の耳鼻咽喉科で内耳自己免疫病が疑われた患者さんのうち、本研究に同意してくださった方から、診療記録（カルテ）の調査あるいは臨床情報の収集を行います。本研究は、本研究のための血液採取と通常実施されている診療あるいは診療録を基にした観察研究です。血液採取に関しては、通常実施される診療での血液採取時に追加で10cc採取されるものであり、新規の穿刺はありません。情報の内容としては、カルテ情報（性別、発症年齢、身体所見、現病歴、既往歴、生活習慣、治療内容、家族歴）・CT・MRI画像・血液検査、尿検査、聴力検査、平衡機能検査の結果などです。収集した情報は、個人を特定できる情報を削除する匿名化を行った後に分析を行います。個人と匿名化ID番号の対応表は施錠可能な保管庫等に保管し厳重に管理します。研究代表者および分担者は収集したデータの解析を行い、疾患の特徴を明らかにするとともに効果的な治療法に関する検討を行います。

【個人情報の取り扱い】

利用する情報からは、お名前、住所など、患者さんを直接同定できる個人情報は削除します。また、研究成果は学会や学術雑誌で発表されますが、その際も患者さんを特定できる個人情報は利用しません。

2. 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究にご協力いただくかどうかは、研究参加者の皆様の自由意思に委ねられています。○もし同意を撤回される場合は、同意撤回書に署名し、東京大学医学部耳鼻咽喉科にご提出ください。なお、研究にご協力いただけない場合にも、皆様の不利益につながることはありません。研究期間中にご本人の申し出があれば、可能な限り採取した資料（試料）等及び調べた結果を廃棄します。

3. 個人情報の保護

この研究に関わる成果は、他の関係する方々に漏えいすることのないよう、慎重に取り扱う必要があります。

○患者さんの情報・データは、分析する前に氏名・住所・生年月日などの個人情報を削り、代わりに新しく符号をつけ、どなたのものか分からないようにした上で、当研究室において厳重に保管します。ただし、必要な場合には、当研究室においてこの符号を元の氏名などに戻す操作を行います。

4. 研究結果の公表

研究の成果は、患者さんの氏名など個人情報が明らかにならないようにした上で、学会発表や学術雑誌及びデータベース上で公表します。

○個別の結果については、ご本人にお知らせいたします。

5. 研究参加者にもたらされる利益及び不利益

この研究が、患者さんに有益な情報をもたらす可能性は高いと考えています。すなわち、内耳特異的抗体が見つかった場合には、ステロイド剤や免疫抑制剤を積極的に使用して治療を行う指標となります。

6. 研究終了後の資料（試料）等の取扱方針

患者さんからいただいた資料（試料）等は、この研究のためにのみ使用します。また、これらの資料（試料）等は、研究終了5年後に適切に廃棄いたします。

○しかし、もし患者さんが同意してくだされれば、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も引き続き保管します。符号により誰の資料かが分からないようにした上で保管します。なお、将来、当該資料を新たな研究に用いる場合は、改めて東京大学医学部倫理委員会の承認を受けた上で用います。

○研究終了後、患者さんからいただいた資料は、適切な方法で破棄します。

7. 患者さんの費用負担

今回の研究に必要な費用について、患者さんに負担を求めることはありませんが、通常の外来診療における自己負担分はご負担いただきます。なお、患者さんへの謝金は有りません。

8. その他

この研究は、東京大学医学部倫理委員会の承認を受けて実施するものです。なお、この研究に関する費用は、厚生労働科学研究費から支出されています。本研究に関して、開示すべき利益相反関係は有りません。ご意見、ご質問などがございましたら、お気軽に下記までお寄せください。

2016年 月 日

【連絡先】

研究責任者：柿本章伸

連絡担当者：柿本章伸

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

東京大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科

Tel: 03-5800-8665 Fax: 03-3814-9486

同意撤回書

東京大学医学系研究科長・医学部長 殿

研究課題「内耳自己免疫病の診断のための内耳特異的抗体検査法の確立に関する研究」

私は、上記研究への参加にあたり、説明文書の記載事項について説明を受け同意しましたが、同意の是非について再度検討した結果、同意を撤回いたします。

資料（試料）等の保存について（これまでの同意の状況）：「はい」または「いいえ」にご自身で○を付けてください。

提供した資料（試料）等が、長期間保存され、将来、新たに計画・実施される研究に使用されることに同意しました。

はい いいえ
(本研究終了後も保存) (本研究終了時に廃棄)

資料等の保存について（同意の撤回）：

「はい」または「いいえ」にご自身で○を付けてください。

提供した資料（試料）等が、長期間保存され、将来、新たに計画・実施される研究に使用されることへの同意を撤回いたします。

はい いいえ
(本研究終了時に廃棄) (本研究終了後も保存)

平成 年 月 日

氏名（研究参加者本人または代諾者・保護者）（自署） _____

（代諾者・保護者の場合は、本人との関係） _____

倫理委員会
審査結果通知書

2016年03月07日

実施医療機関の長
東京大学医学部附属病院長 殿

倫理委員会の設置者
東京大学大学院医学系研究科・医学部長
宮園 浩平
(公印省略)

審査番号 11088
研究課題 内耳自己免疫病の診断のための内耳特異的抗体検査法の確立に関する研究

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。

判定	○承認する	条件付きで承認する
	変更を勧告する	承認しない
	該当しない	

申請者（研究責任者）
耳鼻咽喉科・聴覚音声外科
客員研究員
柿木 章伸 殿

依頼のあった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。

実施医療機関の長
東京大学医学部附属病院長
齊藤 延人
(公印省略)