

(資料 4)

HOT-RCT 研究計画書

HOT-RCT 研究計画書

1.研究の名称

遠隔モニタリングシステムを用いた在宅酸素療法の対面診療間隔の検討

2.研究の背景

本邦の在宅酸素療法では、1月または2月に1回の外来対面診療が慣例とされてきた。1月または2月に1回の対面診療のみでは在宅酸素療法のアドヒアランスに関して十分な情報を得ることができず、患者の使用実態に即した有効な療養指導ができていないおそれがある。一方、外来対面診療を目的とした1月に1回の外来通院は医療者、患者の双方にとって負担が大きく、医療経済の面からも再考の余地がある。遠隔モニタリングを利用した新たな外来診療システムを構築することで、外来対面診療の負担を軽減しつつ、患者の治療アドヒアランスを維持、または改善できる可能性がある。

3.研究の目的および意義

リサーチクエスチョン「遠隔モニタリングシステムを利用することで、在宅酸素療法に関する外来対面診療間隔を延長しつつ、治療アドヒアランスを維持できるか」

作業仮説「遠隔モニタリングシステムを利用することで、在宅酸素療法に関する外来対面診療間隔を延長しながら、治療アドヒアランスを維持することができる」

4.研究対象の選定

1)セッティング

京都大学医学部附属病院呼吸器内科、千葉大学医学部附属病院呼吸器内科、独立行政法人国立病院機構西新潟中央病院呼吸器内科、独立行政法人国立病院機構南京都病院呼吸器内科、公立陶生病院呼吸器アレルギー内科、神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科、順天堂大学病院医学部附属病院順天堂医院呼吸器内科、東京女子医科大学八千代医療センター呼吸器内科、太田総合病院太田睡眠科学センター、霧ヶ丘つだ病院睡眠呼吸センター、北海道中央労災病院内科、虎の門病院睡眠呼吸器科、井上病院睡眠センター、新宿睡眠・呼吸

資料 4

器内科クリニック、高槻赤十字病院呼吸器科、九州大学病院睡眠時無呼吸センター、鳥取大学医学部附属病院呼吸器内科、医療法人 HSR 名嘉村クリニック、互惠会大阪回生病院睡眠医療センター、徳永呼吸睡眠クリニック内科・呼吸器内科、輔仁会嬉野が丘サマリヤ人病院睡眠科、赤穂市民病院呼吸器内科いずれも外来で実施

2)適格基準

①選択基準

慢性呼吸器疾患による慢性呼吸不全に対して終日(24 時間)酸素療法を要し、外来において在宅酸素療法を施行されている患者。

慢性呼吸不全の原因疾患、酸素投与量は問わないが、在宅酸素療法導入後の外来管理が 3 月間以上を経過しており、1 月または 2 月に 1 回の対面診療を行っている患者に限る。

外来担当医によって、安定に外来管理されていると判断され、研究期間中も同様の外来診療が予測される患者に限る。

通常診療の一環として、在宅酸素療法に伴う遠隔モニタリングシステムを既に利用している患者に限る。在宅酸素療法の取り扱い業者は問わないが、使用時間の遠隔モニタリングが可能な酸素濃縮器を用いる。遠隔モニタリングの開始時期は問わないが、研究登録時に先行する 1 月間の酸素濃縮器の使用データが提出可能になっている必要がある。

②除外基準

原疾患や合併疾患に関わる検査や治療など、在宅酸素療法管理以外の目的で在宅酸素療法管理と同一の医師による月 1 回以上の対面診療を要する患者。登録に先行する 3 月間において、呼吸器疾患および心疾患に関連した入院歴のある患者。

在宅人工呼吸管理または CPAP 療法を施行されている患者。

悪性腫瘍合併患者。ただし 3 年間以上寛解が維持されている場合は登録可能。認知機能障害のために質問票の記入や電話での指導に支障をきたす患者。

既に研究期間中に入院が予定されている患者。

③予定対象者

在宅酸素療法において使用時間や使用酸素流量を主要評価項目とした既報がないため、統計学的に必要な予定対象数を算出することはできなかった。参加施設への事前の聞き取りに基づき、研究全体において各群 50 例、計 100 例(う

ち京都大学にて 40 例)を予定対象者とした。

5.研究の方法および研究の科学的合理性の根拠

1)介入研究デザイン

- ・ 非劣性試験
- ・ 検証的研究
- ・ 並行群間比較
- ・ 対照の種類 遠隔モニタリングなしでの月 1 回対面診療
- ・ 介入の割り付け方法 無作為化
- ・ 非盲検
- ・ 評価者盲検化 なし

2)方法

①被験者登録/割付/盲検化の方法

1. 被験候補者登録までに、通常診療の一環として、自宅の酸素濃縮器を用いた遠隔モニタリングシステムが使用可能になっており、少なくとも 1 月間のデータが蓄積されている必要がある。遠隔モニタリングの機種や取扱業者は問わないが、酸素濃縮器の使用時間を遠隔モニタリングし記録できるシステムに限る。各施設から被験候補者の登録情報を事務局(京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座内)に FAX で通知。
2. 事務局で被験候補者が適格基準を満たすことを確認し、被験者に選定登録。
3. 事務局で先行する 1 月間における酸素濃縮器の 1 日あたりの平均使用時間、原因疾患に関して無作為化を行い、対照群または介入群に割り付けし、参加施設に連絡。
4. 翌月の外来受診日から介入研究開始。

②診断/治療計画

- ・ 介入内容：遠隔モニタリングを併用して 1 月間に 1 回のデータ確認(1 日あたりの使用時間)を行い、対面診療と電話での指導を隔月で交互に施行(介入群)。データ確認は対面診療および電話指導の当日、またはこれに先行する 1 週間以内に行う。対面診療および電話指導は 4 週ごとを基本とするが、前後 2 週ずつ(受診間隔として 2～6 週)は変更可能である。
- ・ 比較対象：1 月間に 1 回の対面診療(対照群)。対面診療は 4 週ごとを基本と

するが、前後 2 週ずつ(受診間隔として 2~6 週)は変更可能である。遠隔モニタリングによるデータ収集は行うが主治医はそのデータを確認せず、診療にも利用しない。

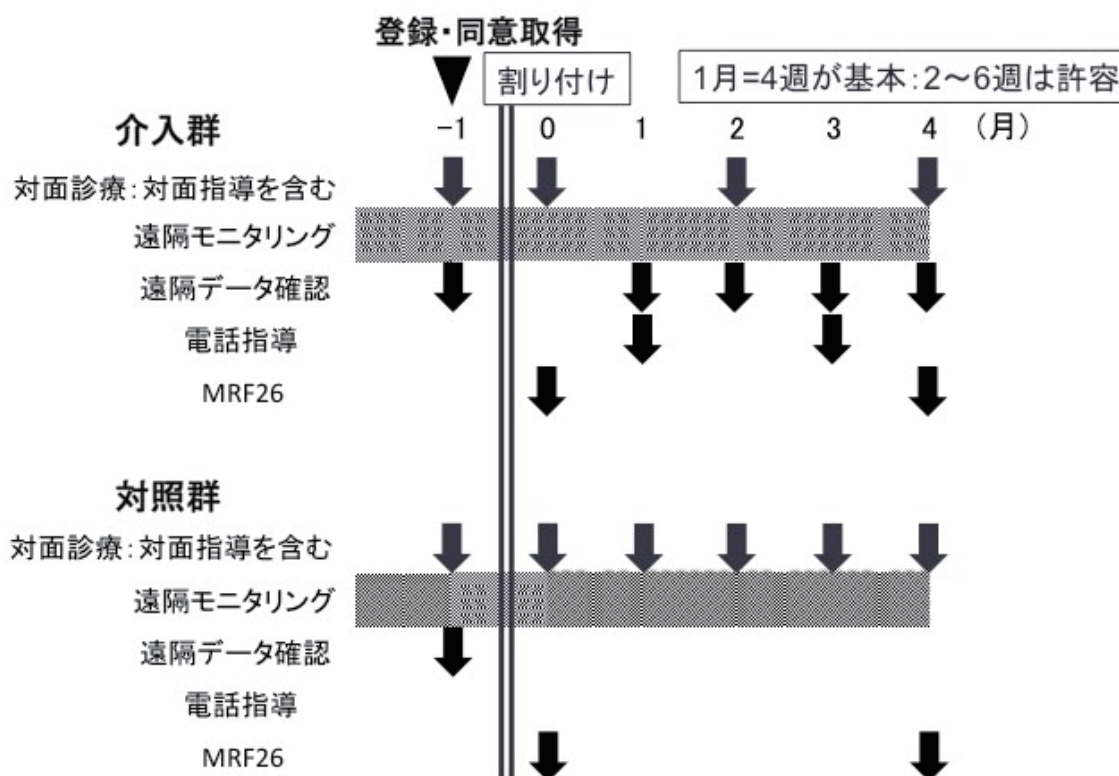
- ・ 外来診療。
- ・ 介入群、対照群ともに対面診療時にはそれぞれ指導マニュアル(添付あり)に従って対面指導を行う。介入群の電話指導時も指導マニュアルに従う。
- ・ 前治療、併用治療は問わない。主治医の判断で研究期間中の酸素投与量の変更も可能。
- ・ 中止基準 入院(原因を問わない)または死亡、在宅人工呼吸管理または CPAP 療法の導入、悪性腫瘍の合併、在宅酸素療法中止(理由を問わない)、研究参加の同意撤回。

③観察・検査・調査・報告項目とスケジュール

1)測定項目、測定方法、測定者または測定機関

- ・ 在宅酸素療法の 1 日あたりの使用時間：酸素濃縮器(遠隔モニタリングを利用)、携帯用酸素ボンベ(取扱業者から聴取)
- ・ 1 日あたりの平均活動量：万歩計を貸与し計測
- ・ 入院(原因を問わない、または呼吸器疾患および心疾患に関連した)および予約外受診(原因を問わない、または呼吸器疾患および心疾患に関連した)までの期間
- ・ 研究終了時の満足度：終了時にアンケート
- ・ 健康関連 QOL：MRF26, 開始時、終了時

2)測定スケジュール



④解析の概要

- ・ 主要評価項目：酸素濃縮器の1日あたりの平均使用時間(非劣性試験)
- ・ 副次的評価項目：酸素療法(酸素濃縮器および携帯用酸素ボンベ)の1日あたりの平均使用時間、1日あたりの平均活動量(万歩計を貸与し計測)、入院(原因を問わない、または呼吸器疾患および心疾患に関連した)および予約外受診(原因を問わない、または呼吸器疾患および心疾患に関連した)までの期間、健康関連 QOL、研究終了時の満足度、各評価項目に関する優越性比較
- ・ 介入群と対照群を比較。健康関連 QOL に関しては、研究開始時と終了時の変化も解析対象とする。

6.研究期間

1)研究対象者登録期間

倫理審査承認日から6月間

2)研究対象者観察期間

研究開始から4月間

3)研究実施期間

倫理審査承認日から5年間

7. インフォームド・コンセントを受ける手順

新たに試料・情報を取得する介入研究だが侵襲は軽微である。介入研究への参加および研究で得られるデータの提供に関して、文書による IC を取得する。

8. 代諾者からのインフォームド・コンセントを受ける手順

代諾者からのインフォームド・コンセントを受ける予定はない。

9. インフォームド・アセントを受ける手順

インフォームド・アセントを受ける予定はない。

10. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の取扱い

該当しない。

11. 個人情報等の取扱い

1) 試料等の匿名化の時期と方法

症例情報は主任研究者、研究責任者、研究分担者が取り扱うが、得られたデータの管理においては個人情報保護の指針に従い、被験者登録時に事務局で連結可能匿名化を行う。

2) 対応表の管理方法

連結可能匿名化の対応表は京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座研究室内の施錠可能な引き出しに保管する。対応表も含めた個人情報の管理者は、京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座特定准教授小賀徹とする。

3) 同意撤回後のデータの取り扱いについて

同意撤回時までのデータは解析対象とする。

4) 共同研究の場合、利用する個人情報等の項目と安全管理措置及び留意事項

個人情報として氏名、施設内 ID を利用するが、上記のとおり、事務局で連結可能匿名化を行い、対応表は京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座において、厳重に管理する。対応表の保管場所は京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座研究室内の施錠可能な引き出しとする。

12. 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・総合的評価・対策

1)負担・リスク

介入群に割り付けられた場合、対面診療が従来の 1 月間に 1 回から 2 月間に 1 回に減ることになるが、すでに現行の健康保険制度において、2 月間に 1 回の対面診療による在宅酸素療法管理は認められており、被験者の負担・リスクを増やすとは考えられない。もともと 2 月に 1 回の対面診療から対照群に割り付けられた場合、対面診療の頻度が増えることで、外来通院に伴う負担が増すことになる。しかし、1 月間に 1 回の対面診療による在宅酸素療法管理は現行の健康保険制度において広く行われており、過度な負担・リスクとはいえない。1 月に 1 回の対面診療から対照群に割り付けられた場合、従来と同様の管理が継続されるため、負担・リスクは生じない。

2)利益

介入群に割り付けられた場合、遠隔モニタリングのデータに基づく対面診療および電話での指導を受けることで、在宅酸素療法のアドヒアランスが改善する可能性がある。また、もともと 2 月に 1 回の対面診療であれば、外来受診の頻度が減ること、外来診療における経済的な負担が軽減される。対照群において対面診療の頻度が増えた場合、在宅酸素療法のアドヒアランスが改善する可能性がある。対照群において対面診療の頻度が変わらない場合、従来と同様の管理が継続されるため、利益は生じない。

3)負担・リスクと利益の総合的評価

介入群において、在宅酸素療法のアドヒアランス向上は病状の安定をもたらすことが期待される。対照群の一部では外来通院の負担が増えるが、1 月に 1 回の対面診療は現行の健康保険制度において広く行われており、許容されうる。対照群において、従来と同様の在宅酸素療法管理が継続される場合は、研究参加にもかかわらず負担・リスク、利益ともに変わらない。

4)負担・リスクを最小化する対策

介入群、対照群のいずれも、研究参加に伴う被験者の負担・リスクは想定していない。研究対象の選定にあたり、登録前 3 月間に入院歴のない症例に限定することで、比較的安定した慢性呼吸不全患者のみを対象とした。

13. 重篤な有害事象への対応

1)重篤な有害事象の定義

死亡、呼吸器疾患または心疾患に関連した入院

2)重篤な有害事象報告

重篤な有害事象が発生した際は、各施設の共同研究者および分担研究者は発生 24 時間以内に事務局を通じて研究責任者に報告する。報告を受けた研究責任者は、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会作業手順書 11（人を対象とする医学系研究における重篤な有害事象・安全性情報の報告）に従って、72 時間以内に京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会に報告する。

3)介入内容に伴い予測される重篤な有害事象

慢性呼吸不全患者を対象とした臨床研究であり、介入の有無によらず、原疾患の自然経過として、研究期間中に一定数の死亡、呼吸器疾患または心疾患に関連した入院を生じうる。死亡、呼吸器疾患または心疾患に関連した入院は副次的評価項目や中止基準の一部を構成しており、重篤な有害事象としても速やかに報告する。ただし、本研究における医療行為は全て現行の健康保険制度内で行われており、これらの有害事象を研究参加や介入内容と関連付けることはできない。

14. 健康被害に対する補償の有無

介入の有無によらず、本研究における医療行為は全て現行の健康保険制度内で行われており、研究参加に伴う健康被害は想定しない。

15. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

1)試料・情報等の保管期間

当該論文等の発表後少なくとも 10 年間保管する。

2)試料・情報等の保管方法

症例情報は主任研究者、研究責任者、研究分担者が取り扱うが、得られたデータの管理においては個人情報保護の指針に従い、被験者登録時に事務局で連結可能匿名化を行う。連結可能匿名化の対応表は京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座研究室の施錠可能な引き出しに保管する。対応表も含めた個人情報の管理者は、京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座特定准教授小賀徹とする。

3)保管期間または研究終了後に廃棄する場合の処理方法

研究終了後のデータは USB に保存し、照合表とは異なる施錠可能な場所で管理者が管理する。データ保管期間終了後は個人が特定できない状態でデータを消去、破棄する。

16. 試料・情報の二次利用および他研究機関への提供の可能性

予定していない。

17. 研究機関の長への報告内容及び方法

- ・ 研究の倫理的妥当性や科学的合理性を損なう事実もしくは情報、または損なうおそれのある情報を得た場合は、速やかに安全性情報に関する報告を行う。
- ・ 研究実施の適正性や研究結果の信頼性を損なう事実もしくは情報、または損なうおそれのある情報を得た場合は、速やかに不適合等報告書を提出する。
- ・ 介入研究であるので毎年年次報告を行う。中止・終了報告は適宜行う。

18. 研究の資金・利益相反（必須）

- ・ 研究資金の種類：平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金
- ・ 研究資金の提供者：厚生労働省
- ・ 資金提供者(厚生労働省)が研究の企画、運営、解析、論文執筆に直接関与することはない。
- ・ 利益相反：別紙のとおり

19. 研究に関する情報公開の方法

介入研究であり UMIN-CTR に事前登録を行い、進捗状況を更新、結果を登録する。

20. 研究対象者等からの相談等への対応

1)本研究における相談窓口および事務局

京都大学医学部大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座
担当者 特定助教 谷澤公伸

連絡先 (tel)075-751-3852 (E-mail)tanizawa@kuhp.kyoto-u.ac.jp

2)京都大学における相談窓口

京都大学医学部附属病院 総務課 研究推進掛

連絡先 (tel)075-751-4899 (E-mail)trans@kuhp.kyoto-u.ac.jp

21. 研究対象者等の経済的負担または謝礼

1)研究参加への謝礼 想定しない。

2)研究目的で行う検査・薬剤等の費用負担 該当しない。

22. 研究対象者への研究実施後の医療提供に関する対応

該当しない。

23. 研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む）の取扱い

該当しない。

24. モニタリング・監査

軽微な侵襲を伴う介入研究であり該当しない。

25. 研究の実施体制（研究機関の名称及び研究者等の氏名を含む）

1) 研究責任者

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学 特定教授 陳和夫
（研究総括、企画立案、運営、症例登録、解析、論文執筆）

2) 共同研究者・研究協力者

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学 准教授 平井豊博
（症例登録、論文執筆）

助教 半田知宏（症例登録、論文執筆）

医員 村瀬公彦（企画立案、運営、症例登録、解析、論文執筆）

大学院生 立川良（企画立案、運営、症例登録、解析、論文執筆）

大学院生 松本健（運営、症例登録、解析、論文執筆）

大学院生 南卓馬（運営、症例登録、解析、論文執筆）

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学 特定准教授 小賀徹
（企画立案、運営、症例登録、解析、論文執筆）

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学 特定助教 谷澤公伸
 (企画立案、運営、症例登録、解析、論文執筆)

京都大学医学部附属病院医療情報企画部 教授 黒田知宏
 (企画立案、論文執筆)

千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学 教授 巽浩一郎
 (症例登録、論文執筆)

独立行政法人国立病院機構西新潟中央病院呼吸器内科 副院長 大平徹郎
 (症例登録、論文執筆)

独立行政法人国立病院機構南京都病院呼吸器科 副院長 坪井知正
 (症例登録、論文執筆)

公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科主任部長 近藤康博
 (症例登録、論文執筆)

神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科 部長 富井啓介
 (症例登録、論文執筆)

順天堂大学大学院医学研究科循環器内科・心血管睡眠呼吸医学 准教授
 葛西隆敏 (症例登録、論文執筆)

東京女子医科大学八千代医療センター呼吸器内科 教授 桂秀樹
 (症例登録、論文執筆)

東京慈恵会医科大学太田総合病院附属研究所太田睡眠科学センター 准教授
 千葉伸太郎 (症例登録、論文執筆)

群馬大学医療情報学 名誉教授 酒巻哲夫 (症例登録、論文執筆)

群馬大学医学部附属病院システム統合センター 長谷川高志 (論文執筆)

兵庫医科大学医療情報学 准教授 堀謙太 (論文執筆)

霧ヶ丘つだ病院睡眠呼吸センター 院長 津田徹 (症例登録、論文執筆)

北海道中央労災病院内科 院長 宮本颯二 (症例登録、論文執筆)

虎の門病院睡眠呼吸器科 部長 成井浩司 (症例登録、論文執筆)

井上病院睡眠センター 副院長 吉嶺裕之 (症例登録、論文執筆)

新宿睡眠・呼吸器内科クリニック 院長 赤星俊樹 (症例登録、論文執筆)

高槻赤十字病院呼吸器科 部長 北英夫 (症例登録、論文執筆)

九州大学病院睡眠時無呼吸センター センター長・特任教授 安藤真一
 (症例登録、論文執筆)

鳥取大学医学部保健学科検査技術科学専攻病態検査学講座 教授 鯉岡直人

(症例登録、論文執筆)

HSR 名嘉村クリニック 院長 名嘉村博 (症例登録、論文執筆)

互恵会大阪回生病院睡眠医療センター センター長 大井元晴

(症例登録、論文執筆)

徳永呼吸睡眠クリニック 院長 徳永豊 (症例登録、論文執筆)

輔仁会嬉野が丘サマリヤ人病院 院長 山城義広 (症例登録、論文執筆)

赤穂市民病院呼吸器内科 呼吸器内科 村瀬公彦 (症例登録、論文執筆)

3) 研究協力機関名 連絡先 (研究実施の上で第三者機関が介在する場合)

なし。

4) 統計解析担当者、データマネジメント担当者、モニタリング担当者、(必要に応じて監査担当者) の氏名、所属、職位等

京都大学大学院医学研究科医学統計生物情報学・生物統計学 教授 森田智視
(企画立案、解析、論文執筆)

26. 研究業務の委託

予定していない。

27. 評価対象の医薬品、医療機器 (の概要)

遠隔モニタリングに用いる酸素濃縮器の機種や取扱業者は問わないが、使用時間と使用酸素流量をモニタリングし記録できるシステムに限る。利用する遠隔モニタリングシステムは各共同研究施設によって異なるが、京都大学で利用予定のある代表的な遠隔モニタリングシステムの概要書を添付する(京都大学での利用をこのシステムに限るものではない)。

28. 研究実施計画書の変更および改訂

研究実施計画書に変更および改訂を要する場合は、再度医の倫理委員会に変更を申請し承認を得るとともに、研究機関の長の許可を得る。

29. 遵守すべき倫理指針

「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。

30. 研究成果の帰属

研究成果は平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金「有効性と安全性を維持した在宅呼吸管理の対面診療間隔決定と機器使用のアドヒランスの向上を目指した遠隔モニタリングモデル構築を目指す検討」班に帰属する。

31. 参考文献

1. Segrelles Calvo G, et al. A home telehealth program for patients with severe COPD: the PROMETE study. *Res Med* 2014;108:453-62.
2. Udsen FW, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of telehealthcare for chronic obstructive pulmonary disease: study protocol for a cluster randomized controlled trial. *Trials* 2014;15:178.
3. Pinnock H, et al. Effectiveness of telemonitoring integrated into existing clinical services on hospital admission for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: researcher blind, multicenter, randomized controlled trial. *BMJ* 2013;347:f6070.
4. Pedone C, et al. Efficacy of multiparametric telemonitoring on respiratory outcomes in elderly people with COPD: a randomized controlled trial. *BMC Health Services Research* 2013;13:82.
5. Vitacca M, et al. Tele-assistance in chronic respiratory failure patients: a randomized clinical trial. *Eur Respir J* 2009;33:411-18.
6. Carone M, Bertolotti G, Anchisi F, Zotti AM, Donner CF, Jones PW. Analysis of factors that characterize health impairment in patients with chronic respiratory failure. Quality of Life in Chronic Respiratory Failure Group. *Eur Respir J* 1999;13:1293-300.
7. Vidotto G, Carone M, Jones PW, Salini S, Bertolotti G. Maugeri Respiratory Failure questionnaire reduced form: a method for improving the questionnaire using the Rasch model. *Disabil Rehabil* 2007;29:991-8.

