

研究計画書

<研究課題名>

大腸カプセル内視鏡の有効性・安全性・受容性に関する多施設共同前向き研究

<研究機関>

藤田医科大学 消化管内科

<研究責任者>

教授・大宮直木

2018年	10月	20日改訂	第3版
2017年	3月	14日改訂	第2版
2016年	4月	4日作成	第1版

目次

1. 研究の実施体制
2. 研究期間
3. 研究の目的及び意義
4. 研究の科学的合理性の根拠
5. 研究の方法
6. 研究対象者の選定方針
7. 研究対象者数、試料・情報の種類及び実施場所
8. 個人情報の取扱い
9. インフォームド・コンセントの手続及び方法
10. 代諾者からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き及び方法
11. インフォームド・アセントを得る場合の手続
12. 研究対象者から取得された試料・情報の将来の活用
13. 試料・情報の保管及び廃棄
14. 研究対象者に生じる負担、リスク及び利益等
15. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
16. 研究実施後における医療の提供に関する対応
17. 有害事象発生時の取扱い
18. 当該研究によって生じた健康被害に対する補償
19. 研究に関する情報の公開
20. 研究対象者に係る研究結果の取扱い
21. 研究機関の長への報告内容及び方法
22. 研究に関する業務の委託
23. 本研究実施に係る利益相反
24. モニタリング・監査
25. その他
26. 参考文献
27. 別添一覧

1. 研究の実施体制

多施設共同研究

研究責任者

藤田医科大学 消化管内科学教室 教授 大宮直木

研究分担者

藤田医科大学ばんだね病院 消化器内科 教授 片野義明

藤田医科大学ばんだね病院 消化器内科 准教授 小林隆

藤田医科大学ばんだね病院 消化器内科 講師 鳥居淑敬

藤田医科大学 消化管内科学教室 准教授 中川義仁

藤田医科大学 消化管内科学教室 講師 長坂光夫

藤田医科大学 消化管内科学教室 助教 鎌野俊彰

藤田医科大学 消化管内科学教室 助教 小村成臣

藤田医科大学 消化管内科学教室 助教 生野浩和

藤田医科大学 消化管内科学教室 助教 城代康貴

藤田医科大学 消化管内科学教室 助教 大森崇史

藤田医科大学 消化管内科学教室 助教 尾崎隼人

藤田医科大学 消化管内科学教室 助教 山田日向

研究協力者

藤田医科大学 消化管内科学教室 大学院生 前田晃平

関連施設および共同研究施設

東京慈恵会医科大学先進内視鏡治療研究講座・教授・田尻久雄（オブザーバー）

名古屋大学大学院消化器内科学・教授・後藤秀実（オブザーバー）

福岡大学筑紫病院臨床医学研究センター・教授・松井敏幸（オブザーバー）

岩手医科大学消化器内科消化管分野・教授・松本主之

国立がん研究センター中央病院内視鏡センター・科長・斎藤 豊

国立がん研究センター中央病院内視鏡センター・医長・角川康夫

がん研有明病院下部消化管内科・副部長・斎藤彰一

東京慈恵会医科大学総合健診・予防医学センター・センター長・加藤智弘

慶應義塾大学内視鏡センター・教授・緒方晴彦

慶應義塾大学内視鏡センター・専任講師・細江直樹

横浜市立大学医学部肝胆膵消化器病学・教授・中島 淳

名古屋大学大学院消化器内科学・助教・中村正直

大阪市立総合医療センター消化器内科・副部長・渡辺憲治

大阪医科大学第2内科・教授・樋口和秀

広島大学大学院内視鏡医学・教授・田中信治

広島大学大学院内視鏡医学・講師・岡 志郎

福岡大学筑紫病院消化器内科・助教・二宮風夫

浜松医科大学臨床研究管理センター・教授・古田隆久

事務局

藤田医科大学 消化管内科学教室

2. 研究期間

倫理審査委員会承認日～2019年12月31日

研究全体の期間：

2016年7月～2019年12月31日

3. 研究の目的及び意義（概要）

我が国における2015年のがん統計予測（国立がん研究センター発表）によると大腸がんの罹患数は135,800人とがんの中で最多となり、死亡数も50,600人と肺癌について2番目に多い。大腸がんは肺がんと共に増加の一途を辿っているが、発見される大腸がんのうち進行癌の占める割合は60%前後と診断の遅れが問題となっている。また、大腸がんの5年生存率（2004～2007年全がん協加盟施設の生存率共同調査）はStage I～Ⅲでは80%以上なのに対し、StageⅣでは20%以下となり、大腸がんを早期発見するためのスクリーニング検査の普及が求められている。大腸がんスクリーニングは、1次検診として一般に便潜血検査免疫法が行われ、陽性反応が出た場合には大腸内視鏡による精密検査が行われる。しかし、2013年の1次検診受診率は35.4%（全国平均）と低く、そのうえ精密検査受診率も集団検診で67.3%、個別検診で48.3%と、他の精密検査受診率に比べて低い。その理由として、痔疾などの肛門出血であるといった自己解釈や、大腸内視鏡検査は腸管洗浄等の負担が大きく、痛くて恥ずかしいといったイメージが先行している点などが挙げられる。そのため、苦痛のない経口内服可能なカプセル内視鏡は大腸がん検診受診率向上のきっかけとなりうる。

大腸カプセル内視鏡の国内多施設共同研究において、欧米より負担が少なく日本人に適切な腸管前処置法が報告された（*World J Gastroenterol* 2012;18:2092-8）。その後、この腸管前処置法に基づいた国内多施設共同研究において、大腸カプセル内視鏡の6mm以上の大腸ポリープ検出感度は94%、10mm以上の大腸ポリープ検出感度は92%、全大腸観察率は88%と報告された。このデータ（*Gastrointest Endosc* 2015;82:861-9）を基に薬事申請がなされ、2014年1月大腸用カプセル内視鏡が、①大腸内視鏡検査が必要であり、大腸ファイバースコピーを実施したが、腹腔内の癒着等により回盲部まで到達できなかった場合、②大腸内視鏡検査が必要であるが、腹部手術歴があり癒着が想定される場合等、器質的異常により大腸ファイバースコピーが実施困難であると判断された場合に限り保険適用された。

保険承認後は各施設で様々な前処置・ブースター法が用いられているが、日本カプセル内視鏡学会・日本消化管学会による大腸カプセル内視鏡使用調査報告書（2014年12月）によれば全大腸観察率は全国平均78%（371例/477例）と未だ低い。また、大腸カプセル内視鏡と大腸内視鏡の所見の対比も十分検証されておらず、各施設の検査件数も現在まで多くて100例前後の状況である。そこで今回、大腸カプセル内視鏡の前向き国内多施設共同研究を行い、大腸カプセル内視鏡の前処置・ブースター別の全大腸観察率を調べ、より良い前処置・ブースター法の選択につなげることを目指す。また、大腸内視鏡所見と対比をすることで大腸カプセル内視鏡の有用性を検証することを目的とする。他にも、偶発症の登録、被験者のアンケート調査もを行い、安全性、受容性も検証する。

4. 研究の科学的合理性の根拠

日本カプセル内視鏡学会・日本消化管学会による大腸カプセル内視鏡使用調査報告

書（2014年12月）によれば全大腸観察率は全国平均78%（371例/477例）と低いが、この結果は2014年1月に保険承認から約1年経過した時点の初期集計データである。その後各施設が前処置・ブースター法を様々に工夫し、最近の学会発表によれば全大腸観察率は80~100%と向上している。しかし、依然腸管洗浄剤の内服量は多く、患者受容性についての詳細なデータは不足している。従って、本研究では前向きに多施設の様々な前処置・ブースター毎の大腸観察率、受容性を検証することで、最適な検査法を選出することが可能である。同時に、全大腸観察失敗に関与する因子分析も可能である。

また、大腸カプセル内視鏡の病変診断能については、大腸の要治療病変を有する患者66人を対象にした国内多施設共同研究（*Gastrointest Endosc* 2015;82:861-9）で6mm以上の大腸ポリープ検出感度は94%、10mm以上の大腸ポリープ検出感度は92%、全大腸観察率は88%と報告されている。大腸カプセル内視鏡で大腸ポリープを指摘された患者695人を対象にしたアメリカ・イスラエルの多施設共同研究では、6mm以上の大腸ポリープ検出感度は81%、10mm以上の大腸ポリープ検出感度は80%と報告されている（*Gastroenterology* 2015;148:948-957）。両研究とも最大ポリープを有する患者数に関するデータであり、各ポリープあたりの検出感度は算出されていない。本研究で前向きに大腸カプセル内視鏡と大腸内視鏡の所見を比較することで、病変毎の大腸カプセル内視鏡の検出率を算出することが可能であり、大腸カプセル内視鏡の病変検出能を正確に検証できる。

5. 研究の方法

5-1. 研究デザイン

介入の有無：無
対照群の有無：無
無作為割付の有無：無
侵襲の有無：無
検証するレベル：検証的試験
研究の規模：多施設研究
未承認の医療機器の使用の有無：無
研究結果の広告利用の可能性：有

5-2. 医療機器の概要

機器名：大腸カプセル内視鏡（*PillCam*® COLON2）
製造元：コヴィディエン ジャパン株式会社
対象疾患：大腸疾患、もしくは大腸疾患疑い

5-3. 研究の方法

5-3-1. 割付方法

なし

5-3-2. 観察項目・スケジュール

別添の調査票にごとく、臨床情報（性別、年齢、身長、体重、大腸検査理由等）、大腸カプセル内視鏡の前処置・ブースター法、大腸カプセル内視鏡

所見、アンケートによる受容性評価、およびその後6ヶ月以内に施行した大腸内視鏡所見、病理所見との対比を前向き観察研究で評価する。

5-3-3. 併用薬・併用療法
なし

5-4. 評価の方法

5-4-1. 主要評価項目

大腸カプセル内視鏡の全大腸観察率

5-4-2. 副次評価項目

大腸カプセル内視鏡の大腸病変検出率

大腸カプセル内視鏡の受容性

5-4-3. その他の有効性評価項目

腸管洗浄度

5-4-4. 安全性評価項目

大腸カプセル内視鏡の有害事象発生率

5-4-5. 解析方法

大腸カプセル内視鏡の全大腸観察率は被験者要因（便秘、糖尿病、体型、腹部手術歴等）と検査要因（前処置・ブースター法）に左右される。また、現状では各施設様々な前処置・ブースター法を用いていることから、被験者要因、検査要因に関する別添のごとき調査票を作成した。各入力項目を当該試験終了後に解析することで、大腸観察率が高くかつ腸管洗浄度が良好で受容性の高い前処置・ブースター法を選別する。同時に大腸カプセル内視鏡所見とその後に行われる大腸内視鏡所見を比較することで大腸カプセル内視鏡の有効性および安全性を評価する。

各項目の入力は、インターネットを介した ID/パスワード認証の Web 登録画面で行い、データは浜松医科大学臨床研究管理センターのサーバーに保存される。蓄積データの統計解析は外部委託する。

5-5. 研究の中止

5-5-1. 研究対象者の使用及び観察中止基準とその方法

研究責任者及び研究分担者が、次に上げる理由等で検査遂行が不可能と判断した場合には、当該研究対象者への検査は中止する。その際、研究対象者に中止する旨及びその理由を説明し、必要な治療・観察を実施する。

中止基準

- ・有害事象の発現により検査施行が好ましくないと判断された場合
- ・検査施行後に研究対象者として不適格であることが判明した場合

6. 研究対象者の選定方針

6-1. 対象

大腸疾患が確定または疑われる被験者

6-2. 選択基準

1. 本研究の参加にあたり、十分な説明を受けた後に、十分な理解の上に、本人の自由意志による文書同意が得られた被験者。未成年の場合は代諾者（保護者）の同意も得られた被験者。
2. 同意取得時に 16 歳以上 80 歳未満の被験者

6-2-1. 設定根拠

1. 十分な理解の上、自らの自由意志を示せる方を対象とするため。
2. 疾患の好発年齢、患者の意思表示能力、高齢者へのリスクを考慮し設定した。

6-3. 除外基準

1. 嚥下障害を有する者。
2. 本試験で用いる薬剤にアレルギー反応の既往のある者。
3. 妊娠している、または妊娠する可能性のある女性。
4. 大腸カプセル内視鏡後 2 週間以内に MRI 検査が予定されている者。
5. 腸閉塞あるいは小腸・大腸狭窄を疑わせる症状を有する者。
6. 狭窄を呈する全周性の進行大腸癌を有する者。
7. その他、研究責任者、分担者が不適切と判断した場合。

6-3-1. 設定根拠

1. 研究対象者の安全性確保のために設定した。

7. 研究対象者数、試料・情報の種類及び実施場所

7-1. 研究対象者数

- 1, 000 例

7-1-1. 設定根拠

前処置・ブースター法は各施設様々で、何施設がどの方法を用いて何症例エントリーするか現状では予測困難なため、主要評価項目である前処置・ブースター別の全大腸観察率の算出に適切な対象者数の設定は不可能である。

本研究で副次的評価項目の大腸病変の検出能については、大腸病変の主体となる大腸ポリープに対する大腸カプセル内視鏡の検出感度を $70 \pm 10\%$ とし、 α エラーを 0.05、 β エラーを 0.20、大腸ポリープの人口比率を 20% と設定した場合に 730 例必要となる。本研究では異常所見のない被験者、炎症性疾患患者もエントリーされる可能性を考慮して約 1.4 倍の 1,000 例とした。

また、日本カプセル内視鏡学会・日本消化管学会による 477 例の大腸カプセル内視鏡使用調査報告書（2014 年 12 月）の有害事象については機器異常 10 例（2.1%）、カプセル嚥下不能 1 例（0.2%）のみであった。

ただし、カプセル内視鏡の最も問題となる偶発症である滞留の発生に関しては、原因不明な消化管出血を主な対象とする小腸カプセル内視鏡の市販後調査（期間：2007年4月～2010年4月、症例数：631例、パテントカプセルによる開通性評価なし）で6例（1.0%）と報告されている。1,000例設定すれば、上述の有害事象についても十分把握できると考える。

7-2. 試料・情報の種類

研究対象者の臨床情報（性別、年齢、身長、体重、大腸検査理由等）、大腸カプセル内視鏡の前処置・ブースターに用いた薬剤、検査食、歩数、大腸カプセル内視鏡所見、アンケートによる受容性評価、およびその後6ヶ月以内に施行した大腸内視鏡所見、病理所見。

7-3. 実施場所

藤田医科大学内視鏡センター

8. 個人情報等の取扱い

8-1. 匿名化の有無：あり

8-2. 匿名化の方法

検査終了後に速やかにデータを入力し、病理所見が出そろった時点で登録した順に行い、匿名化を行う。

8-3. 情報の管理・保管

個人情報、匿名化された情報、個人情報と匿名化された情報について、情報の漏えい、滅失又はき損の防止等、情報の安全管理のために講じられる措置として藤田医科大学消化管内科医局にある当院のセキュリティー認定を受けたPCにのみデータを保存する。匿名化したデータのみ、データ解析を当院のセキュリティー認定を受けた個人のPCにても解析可能とする。データベースとなるキーファイルは研究責任者が別に保管し、コンピュータおよびファイルのパスワードは研究責任者のみが知るものとする。またコンピュータファイルを使用するときはネットワークに接続されていないコンピュータを用いる。発表に際しては被験者の匿名性を確保する。研究終了後、すべての対応表を破棄する。

8-4. 個人情報の開示

研究対象者から個人情報の開示を求められた時は研究支援推進センターを介した研究対象者からの要求に、研究代表者が対応する。

9. インフォームド・コンセントの方法及び方法

文書IC

研究責任者及び研究分担者は、倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を研究対象者に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で取得する。

研究責任者及び研究分担者は、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実施計画等の変更が行われるときは、速やかに研究対象者に情報提供し、研究に参加するか否かについて研究対象者の意思を予め確認するとともに、事前に倫理審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、研究対象者の再同意を得ることとする。

同意説明文書には、指針で必要とされる内容を含むものとする。

10. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続及び方法

- 代諾者等の選定方針

代諾者は当該研究対象者の法定代理人等研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる者をいう。

- 代諾者等への説明事項

研究責任者は、研究対象者本人にわかりやすい言葉で十分な説明を行い、理解が得られるよう努める。また、研究対象者が16歳以上の未成年には、代諾者とともに、研究対象者本人からのインフォームド・コンセントも受ける。

- 未成年及び成年であって、ICを与える能力を欠くと客観的に判断される者を対象とする場合は、当該者を研究対象者とする事が必要な理由

本研究では潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患の患者のエントリーも考えており、同疾患は10歳代の未成年者にも好発するため。

11. インフォームド・アセントを得る場合の手続

代諾者（保護者）のみに説明するのではなく、当該研究に参加する16歳以上の未成年の被験者にも理解できるよう分かりやすく説明して、その内容について未成年の被験者の納得を得る。

12. 研究対象者から取得された試料・情報の将来の活用

現時点では予定はない。しかしながら研究対象者から取得された情報について、研究対象者から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる場合、匿名化した上で、個人情報に藤田医科大学消化管内科のみで管理し、個人情報は外部に漏れない様に十分配慮して提供する。

13. 試料・情報の保管及び廃棄

保管する個人情報は性別、年齢、身長、体重、既往歴等、大腸カプセル内視鏡所見、大腸内視鏡所見、病理所見などである。個人情報は匿名化し、藤田医科大学消化管内科のPCセキュリティ認定を受けたPC内に保存する。個人情報（プライバシー）は、厳重に保護する。研究実施中を含む期間における保管の責任者は研究責任者とする。対応表とデータ本体は分離し、同一のコンピュータ内あるいは同一の電子メディア内には保存しない。パスワードを知る者は研究責任者大宮直木および研究分担者のみである。フォローアップ研究などで連結して調査する場合には、作業後には再び対応表を作成し、データ本体には個人情報を含まない。これにより、万が一不測の事態で情報が漏洩した場合でも個人の特定が不可能であるように配慮する。論文や学会発表はもちろん個人が特定できるすべてのものは消去した上で、教育、研究発表な

どに用いる。患者情報に関する資料は最終公表・最終報告から5年間の保管をする。

14. 研究対象者に生じる負担、リスク及び利益等

14-1. 予測される利益

大腸カプセル内視鏡は羞恥心なく、苦痛無く全大腸内視鏡観察でき、通常の大腸内視鏡に比べ偶発症を減らすことが期待される。また、当該研究により、腸管洗浄度が良好で受容性の高い前処置・ブースター法が選出されれば、将来大腸カプセル内視鏡検査を受ける際のメリットとなる。

14-2. 研究対象者に生じる負担、予測されるリスク

本研究に参加することによって生じると予想される負担としては、通常内視鏡より前処置・ブースターとして内服する腸管洗浄剤の量が多く、またより長時間の検査が必要となる場合が多い。また、大腸カプセル内視鏡の病変見落としのリスクもあり得る。

14-3. 負担、リスク、利益の総合評価

当該研究自体は観察研究であるため対象者への直接の危険は無い。大腸カプセル内視鏡は通常の大腸内視鏡で見落とされやすい大腸の半月ひだの裏に存在するポリープを描出できる可能性もあり、総合的にメリットがあると考えられる。

15. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

相談等への対応は、研究責任者、および研究分担者が行う。

連絡先 消化管内科医局 TEL：0562-93-9240（9：00～17:00）

16. 研究実施後における医療の提供に関する対応

本研究は、通常の診療を超える医療行為の提供は行わないため、該当しない。

17. 有害事象発生時の取扱い

17-1. 有害事象発生時の被験者への対応

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、被験者もしくは被験者の家族にその旨を伝える。

17-2. 重篤な有害事象の報告

重篤な有害事象とは、有害事象のうち、次に掲げるいずれかに該当するものをいう。

- 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

研究責任者は、研究期間中の全ての重篤な有害事象、研究終了（中止）後に検査との関連性が疑われる重篤な有害事象について、速やかに倫理審査委員会事務局を通じて学長に報告する。

18. 当該研究によって生じた健康被害に対する補償

本研究の実施に伴い、被験者に健康被害が発生した場合は、研究担当者は適切な処置を講じる。健康被害に対しては、被験者の保険診療により検査や治療等、必要な処置を行う。提供される治療には健康保険を適用し、金銭での補償は行わない。被験者に十分説明し、理解と同意の上で本研究への参加を求めるとする。当該研究は通常の内視鏡検査の範疇で行われることから、健康被害に対する補償は行わない。

19. 研究に関する情報の公開

本研究は、研究の実施に先立って大学病院医療情報ネットワーク研究センター 臨床試験登録システム（UMIN-CTR）および、米国の臨床試験登録システムサイト（ClinicalTrials.gov）に登録する。また、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜登録内容を更新する。研究が終了したときは、すみやかに本研究の結果を登録する。

20. 研究対象者に係る研究結果の取扱い

本研究を実施する上で確認された健康被害等に関しては、通常の診療の中で情報公開し、適切な処置を行う。

21. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究責任者は、研究計画書を変更して研究を実施しようとする場合、予め研究計画書を変更し、倫理審査委員会事務局を介し、研究機関の長へ報告する。その他、研究機関の長へ報告が必要な事項も、原則倫理審査委員会事務局を介して行う。

22. 研究に関する業務の委託

当該研究エントリー終了後のデータの統計解析は外部委託する。

23. 本研究実施に係る利益相反

- 研究の資金源：日本カプセル内視鏡学会の助成金
- 研究に用いられる当該内視鏡の関連企業：コヴィディエン・ジャパン株式会社
資金提供なし
- 利益相反：研究責任者と研究分担者はコヴィディエン・ジャパン株式会社との間に経済的関係が一切なく、本研究に係わる開示すべき利益相反はない。研究計画書の作成と研究の実施（研究対象者のリクルート、データ管理、モニタリング、統計・解析に関する業務のすべてを含む）に対して一切関与しない。藤田医科大学利益相反委員会へ申請を行い、適切な利益相反マネジメントを受ける。

24. モニタリング・監査

該当しない

25. 参考文献

1. New reduced volume preparation regimen in colon capsule endoscopy.
Kakugawa Y, Saito Y, Saito S, Watanabe K, Ohmiya N, Murano M, Oka S, Arakawa T, Goto H, Higuchi K, Tanaka S, Ishikawa H, Tajiri H.
World J Gastroenterol. 2012 May 7;18(17):2092-8.
2. Evaluation of the clinical efficacy of colon capsule endoscopy in the detection of lesions of the colon: prospective, multicenter, open study.
Saito Y, Saito S, Oka S, Kakugawa Y, Matsumoto M, Aihara H, Watari I, Aoyama T, Nouda S, Kuramoto T, Watanabe K, Ohmiya N, Higuchi K, Goto H, Arakawa T, Tanaka S, Tajiri H.
Gastrointest Endosc. 2015 Nov;82(5):861-9.
3. Accuracy of capsule colonoscopy in detecting colorectal polyps in a screening population.
Rex DK, Adler SN, Aisenberg J, Burch WC Jr, Carretero C, Chowers Y, Fein SA, Fern SE, Fernandez-Urien Sainz I, Fich A, Gal E, Horlander JC Sr, Isaacs KL, Kariv R, Lahat A, Leung WK, Malik PR, Morgan D, Papageorgiou N, Romeo DP, Shah SS, Waterman M.
Gastroenterology. 2015 May;148(5):948-957.

26. 別添一覧

研究に用いる書類一式（調査票、研究対象者への説明文書、同意書、同意撤回書）