

研究計画書

<研究課題名>

カプセル内視鏡内服不可能および内視鏡的挿入補助具に関する全国多施設共同調査
(Multicenter survey of impossible swallowing of capsule endoscopy and
use of capsule delivery system including AdvanCE system in Japan
(AdvanCE-J study))

<研究機関>

藤田医科大学

<研究責任者>

教授・大宮直木

2020年 7月 21日作成 第1版

目次

略語及び用語の定義

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. 個人情報等の匿名化
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. 特定されない将来の研究のための試料・情報の使用・提供
13. 試料・情報・他機関との提供資料の保管及び廃棄
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. 研究の資金等と利益相反
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

(1) 研究形態

多施設共同研究

(2) 本学内の研究組織

研究責任者	藤田医科大学	消化器内科学 I	教授	大宮直木
研究分担者	藤田医科大学	消化器内科学 I	教授	柴田知行
	藤田医科大学	消化器内科学 I	准教授	中川義仁
	藤田医科大学	消化器内科学 I	講師	長坂光夫
	藤田医科大学	消化器内科学 I	講師	舩坂好平
	藤田医科大学	消化器内科学 I	助教	鎌野俊彰
	藤田医科大学	消化器内科学 I	助教	小村成臣
	藤田医科大学	消化器内科学 I	助教	城代康貴
	藤田医科大学	消化器内科学 I	助教	大森崇史
	藤田医科大学	消化器内科学 I	助教	堀口徳之
	藤田医科大学	消化器内科学 I	助教	尾崎隼人
	藤田医科大学	消化器内科学 I	助教	寺田剛
	藤田医科大学	消化器内科学 I	助教	吉田大
	藤田医科大学	消化器内科学 I	助教	前田晃平
藤田医科大学	消化器内科学 I	助教	小山恵司	
研究協力者	藤田医科大学	消化器内科学 I	助手	村島健太郎

(3) 共同研究代表者

研究代表者	藤田医科大学	消化器内科学 I	教授	大宮直木
-------	--------	----------	----	------

(4) 共同研究機関及び関連機関

共同研究機関

広島大学病院	消化器・代謝内科/内視鏡診療科	浜松医科大学医学部附属病院	消化器内科
名古屋大学医学部附属病院	消化器内科	京都九条病院	消化器内科
札幌厚生病院	消化器内科	慶應義塾大学病院	消化器内科
弘前大学医学部附属病院	消化器内科	北里研究所病院	消化器内科
獨協医科大学病院	消化器内科	信州大学医学部附属病院	小児科
自治医科大学附属病院	消化器内科	埼玉県立小児医療センター	消化器・肝臓科
国立がん研究センター中央病院	内視鏡科消化管内視鏡	国立成育医療センター	消化器科
関西医科大学附属病院	消化器肝臓内科	大阪医科大学附属病院	第二内科(消化器内科)・小児科
仙台厚生病院	消化器内科	宮城県立こども病院	総合診療科
埼玉医科大学総合医療センター	消化器・肝臓内科	順天堂大学医学部附属順天堂医院	消化器内科・小児科
獨協医科大学埼玉医療センター	消化器内科	あいち小児保健医療総合センター	感染免疫科
増子記念病院	消化器内科	三重大学医学部附属病院	消化管・小児外科
中江病院	消化器内科内視鏡内科	富士市立中央病院	小児科
		大阪母子医療センター	消化器内分泌科

※ 別紙参照

事務局

藤田医科大学医学部消化器内科学 I 講座

役割：研究を統括し、各種契約締結や資金管理等のマネジメントを担当する。

2. 研究期間

倫理審査委員会承認日～2022年3月31日

3. 研究の目的及び意義（概要）

小腸用カプセル内視鏡は、2007年10月に日本で保険承認された直径11mm×長さ26mm大の医療機器で、これを嚥下するだけで、低侵襲に小腸全体の内腔の内視鏡観察が可能である。また、クローン病など狭窄が疑われる場合の小腸用カプセル内視鏡と同一のサイズの開通性評価用のパテンシーカプセルは2012年7月に保険承認された。大腸用カプセル内視鏡は、直径11mm×長さ31mm大で、2014年1月に日本で保険承認された。

上記サイズのため、カプセル内視鏡は乳児・年少児や稀に成人でも内服困難で、また長時間食道内や胃内に停滞することもある。その際、上部消化管内視鏡下でネットやスネア、挿入補助器具のAdvanCE® (US Endoscopy社製、国内販売：富士フイルムメディカル)を用いて十二指腸に誘導する必要がある。AdvanCEは2013年に薬事承認されたが、現在保険未承認であるため、その報告例は少ない。また、これまで成人例でのカプセル内視鏡の内服困難例、食道・胃内での停滞例での挿入補助具の使用報告もほとんどない。

そこで、本研究では小児・成人例におけるカプセル内視鏡挿入補助器具の使用実態について全国多施設で遡及的に調査し、その有効性及び安全性を検討する。

4. 研究の科学的合理性の根拠

2009年9月に米国食品医薬品局(Food Drug Administration: FDA)より2歳以上の小児に対して小腸用カプセル内視鏡の使用が承認された。本邦においても2014年10月に小腸用カプセル内視鏡の小児・高齢者の使用制限が撤廃された。ただ、カプセル内視鏡を嚥下できない場合は、挿入補助具を用いて上部消化管内視鏡下で挿入することになる。挿入補助具の一つであるAdvanCE® (US Endoscopy社、Gastrointest Endosc 2007; 65: 842-7.)は2013年に本邦で薬事承認されたが、現在、保険未承認である。Iwamaらは2013～2017年に18歳未満でAdvanCEによる挿入補助を行った154例を対象に、90%で十二指腸への誘導が可能であり、89%でカプセル内視鏡による全小腸観察が可能であり、重篤な有害事象の発生はなかったと報告している(Eur J Gastroenterol Hepatol 2019; 31:1502-1507)。

本研究で、AdvanCE®を代表とする挿入補助器具の安全性および有効性を検討し、この研究結果に基づきAdvanCE®が保険承認されれば、小児例はもちろんすべての年齢層のカプセル内視鏡内服困難例にとってカプセル内視鏡検査が容易に可能となり、有用であるといえる。

5. 研究の方法

5-1. 研究デザイン

(1) 介入

介入の有無：無

(2) 侵襲性

侵襲の有無：無

(3) 薬機法における未承認・適応外の医薬品等の臨床研究に該当するか

該当しない

- (4) 製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究に該当するか
該当しない

5-2. 研究の流れ・研究対象者に対して行う内容

1. 研究の種類・デザイン：後向き観察研究
2. 研究の対象：各施設の各カプセル内視鏡導入年月日～倫理審査委員会承認日までの小腸カプセル内視鏡、大腸カプセル内視鏡検査数、パテンシーカプセル（消化管通過性）検査数

以前小児科で AdvanCE® の多施設共同研究（研究責任者：埼玉県立こども病院岩間達先生。研究課題名「小児におけるカプセル内視鏡挿入補助器具の有効性および安全性に関する後方視的研究」）に参加された施設は、2013年1月～2017年12月まで、および2018年1月以降に分けた倫理審査委員会承認日までの検査総数

3. 観察項目

以下の項目についてデータを収集し本研究に利用する。

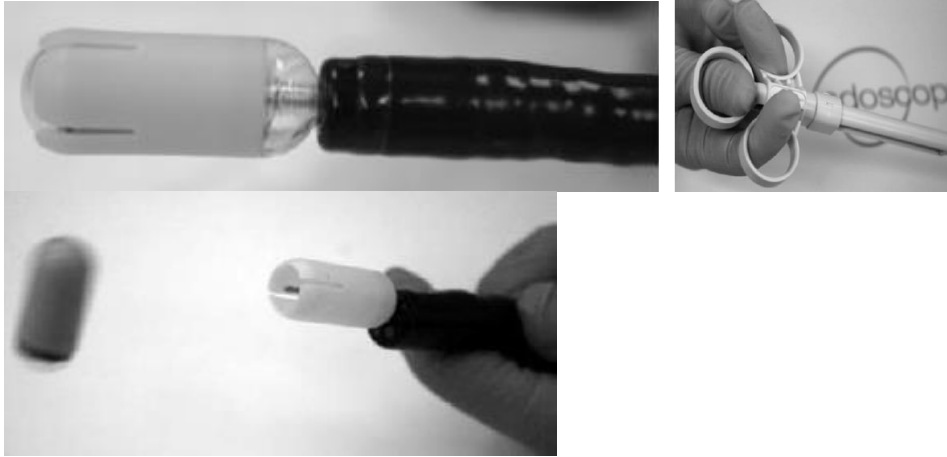
- 1) 患者基本情報（性別、年齢、身長、体重）
- 2) 検査年月日
- 3) 検査契機（顕性出血、便潜血、鉄欠乏性貧血、小腸ポリープ・腫瘍、大腸ポリープ・腫瘍、IgA 血管炎、好酸球性腸炎・アレルギー性腸炎、クローン病（確診、疑診）、潰瘍性大腸炎（確診、疑診）、ベーチェット病（確診、疑診）、薬剤性腸炎（確診、疑診）、その他の炎症、蛋白漏出性腸症、吸収不良症候群、血管炎、腹痛、発熱、ポリポーシス（家族性大腸腺腫症、Peutz-Jeghers 症候群）、GVHD、その他自由記載）
- 4) 病名
- 5) 既往歴（頭頸部腫瘍術後、食道手術後、強皮症、糖尿病、慢性偽性腸閉塞症、その他自由記載）
- 6) カプセル内視鏡前のパテンシーカプセルによる消化管通過性検査の有無（内服、補助具使用くスネア、網鉗子、オーバーチューブ、アドバンス（AdvanCE）®）およびパテンシーカプセル後のカプセル内視鏡の有無（内服、補助具使用くスネア、網鉗子、オーバーチューブ、アドバンス（AdvanCE）®）
- 7) カプセル嚥下可能・不可・不可（予測）。嚥下不可（予測含む）であった理由（小児、患者拒否、嚥下困難、発達障害、気管挿管中、頭頸部腫瘍術後、食道手術後、寝たきり、その他自由記載）
- 8) 対応（カプセル検査中止、上部消化管内視鏡で挿入：使用機材としてスネア、網鉗子、オーバーチューブ、アドバンス（AdvanCE）®）
- 9) 補助具使用の理由（嚥下不可、嚥下不可＜予測＞、嚥下可能であったが食道での停滞＜停滞時間：分＞、嚥下可能であったが胃での停滞＜停滞時間：分＞
- 10) 補助具挿入における鎮静の有無（気管挿管での全身麻酔、静脈麻酔）
- 11) 補助具挿入の施行場所（内視鏡室、手術室、病棟）
- 12) カプセル留置部位（胃、十二指腸球部、下行部、水平部）
- 13) デリバリー時間（門歯通過～カプセルリリースまでの時間、またはカプセル内視鏡を把持し、リリースまでの時間：秒）
- 14) 挿入したカプセルの種類（PillCamSB, PillCamCOLON, PillCam Patency Capsule, Endocapsule）
- 15) 有害事象
 - ①挿入補助によるもの＜穿孔、誤嚥性肺炎、粘膜損傷の有無、消化管出血（治療不要、治療必要）、菌血症・敗血症、腹痛、咽頭・胃・十二指腸での挿入困難、リリース不可能、

その他自由記載>

②カプセルによるもの<滞留、腸閉塞、腹痛、嘔吐、その他自由記載>

- 1 6) 全小腸観察の有無、全大腸観察の有無（大腸カプセル内視鏡のみ）
- 1 7) カプセル内視鏡所見（自由記載、新規所見の有無、治療方針の変化の有無）
- 1 8) 各施設のルール（例：何歳以下・未満は内視鏡で挿入など）

5-3. 使用する薬剤・機器について



医療機器名：AdvanCE® カプセル内視鏡挿入補助具
製造元： US endoscopy

5-4. 観察項目・スケジュール

調査の流れ

- (1) 研究責任者及び各研究分担者が担当施設における本研究の対象症例を抽出する。
- (2) 研究責任者及び各研究分担者が上記(1)で抽出した症例の情報を診療録より後方視的に調査する。
- (3) (2)のデータを藤田医科大学 EDC システム（REDCap®）に集積し、カプセル内視鏡挿入補助器具の有効性、安全性について統計学的手法を用いて解析し検討を行う。

5-5. 併用薬・併用療法

該当しない

5-6. 評価の方法

5-6-1. 主要評価項目

カプセル内視鏡の挿入補助手技に伴う有害事象

5-6-2. 副次評価項目

カプセル内視鏡のデリバリー時間

カプセル内視鏡の十二指腸誘導の成功率

カプセル内視鏡の有害事象

小腸カプセル内視鏡の全小腸観察率、大腸カプセル内視鏡の全大腸観察率

5-6-3. その他の有効性評価項目

なし

5-6-4. 安全性評価項目

バイタルサイン、血液学的検査、血液生化学的検査

5-6-5. 解析方法

年齢、手技別、疾患別の有害事象発生率、デリバリー時間、十二指腸誘導の成功率、カプセル内視鏡の有害事象発生率、全小腸または大腸観察率はカイ2乗検定、Fisher直接検定、Mann-Whitney 検定、多変量解析はロジスティック回帰分析で解析する

5-7 研究の中止

患者から参加同意の撤回があった場合、データは用いない。

6. 研究対象者の選定方針

6-1. 対象

2009年7月～2020年8月31日までに研究参加施設で小腸カプセル内視鏡、大腸カプセル内視鏡、パテンシーカプセル内服不可能または内服不可能と予測した症例、および AdvanCE®、その他の挿入補助具を用いてカプセル内視鏡を誘導した症例。

各施設の小腸カプセル内視鏡、大腸カプセル内視鏡、パテンシーカプセル導入開始年月日～倫理審査委員会承認日までの検査症例。

6-2. 選択基準

小腸カプセル内視鏡、大腸カプセル内視鏡、パテンシーカプセルによる消化管通過性検査を施行された症例

6-2-1. 設定根拠

本研究の対象検査であるため

6-3. 除外基準

研究責任者、研究分担者が不適切と判断した症例

6-3-1. 設定根拠

有効性評価に影響があると判断し、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

研究全体での小腸カプセル内視鏡、大腸カプセル内視鏡、パテンシーカプセルによる消化管通過性検査を施行症例数：6000例

そのうち、カプセル内視鏡、パテンシーカプセル内服不可（予測含む）症例、または AdvanCE®等の挿入補助具を用いてカプセル内視鏡を挿入した症例 100例

当院の予定症例数は 小腸カプセル内視鏡 1007例 大腸カプセル内視鏡 122例

7-1-1. 設定根拠

診療実績から研究期間中の実施可能例数として設定した。

7-2. 試料・情報の種類

全国の研究参加施設より、カプセル内視鏡、パテンシーカプセル内服不可（予測含む）および挿入補助器具を使用した各症例の診療データ（※5-2.研究の流れ・研究対象者に対して行う内

容 3.観察項目参照)を、藤田医科大学 EDC システム (REDCap[®]) に入力していただく。

7-3.他機関との間の試料・情報の提供に関する記録の作成

7-3-1. 他機関 (共同研究機関を含む) に対する試料・情報の提供の記録の作成
本研究では、他機関に対する試料・情報の提供は行わない

7-3-2. 他機関 (共同研究機関を含む) からの試料・情報の提供の記録の作成

7-3-2-1. 試料・情報の提供の概要
カプセル内視鏡検査の診療データ

7-3-2-2.他機関から提供を受ける試料・情報の取得の経緯
藤田医科大学の EDC システム REDCap[®]を用いて、全国の研究参加施設からオンライン入力していただく

7-3-2-3. 試料・情報の提供を受ける場合の記録の作成 (代用) 方法
EDC システム REDCap[®]を用いて入力するため、情報を受け取る記録を作成せずとも、REDCap[®]のデータ自体が情報の受け取りの記録になる。

8. 個人情報等の匿名化

8-1. 本研究で用いる試料・情報と匿名化の有無
カプセル内視鏡検査の診療データ 匿名化 あり

8-2. 匿名化の方法 (対応表の取扱いを含む)

研究開始時に、研究対象者の名前を識別コード (文字や数字を組み合わせたもの) に置き換え、対応表を作成する。対応表は、パスワードをかけて、藤田医科大学医学部消化器内科学 I 医局内のネットとつながっていないコンピューター上に保存する。パスワードを知る者は研究責任者のみとする。

8-3. 情報の管理・保管 (遺伝情報の安全管理を含む)

対応表については、医学部消化器内科学 I 医局内の、インターネットにつながっていないパソコンに保存し、パスワードをかける。パスワードを知る者は研究責任者のみとする。PC は保管場所以外への持ち出しを防止するため、施錠したチェーンによって固定又は戸棚に保管し、施錠する。

8-4. 個人情報の開示

研究対象者から研究支援推進本部を通じて、個人情報を含む研究結果の開示を求められた場合には、8-2 項に記載した対応表から研究分担者が研究対象者の研究結果を抽出し、所定の手続きに従い研究支援推進本部を通じて研究対象者に情報を開示する。研究対象者もしくは立会人以外には情報開示は行わない。

8-5. 遺伝情報について

本研究では現時点では遺伝情報を利用する予定はない。但し、研究の進展によっては、将来遺伝子の解析を必要とする可能性があり、その場合は改めて研究計画書を作成し、申請を行う。

9. インフォームド・コンセントの手続及び方法

オプトアウト

研究責任者は、研究対象者からのオプトアウトの機会を確保するため、藤田医科大学 消化器内科学 I 教室ホームページ内に、以下の事項を記載する（掲載期間：倫理審査委員会承認日～2022 年 3 月 31 日）。

- ① 研究の概要、試料・情報の利用目的及び利用方法
- ② 利用し、又は提供する試料・情報の項目
- ③ 利用する者の範囲
- ④ 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- ⑤ 研究対象者又はその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用又は他の研究機関への提供を停止すること。
- ⑥ ⑤の研究対象者又はその代理人の求めを受け付ける方法、及び相談窓口
- ⑦ 研究機関の名称並びに研究機関の長及び研究責任者の氏名

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方法及び方法
該当しない

11. インフォームド・アセントを得る場合の方法及び方法
該当しない

12. 特定されない将来の研究のための試料・情報の使用・提供
本研究で研究対象者から取得された試料・情報を、現時点では特定されない将来の研究のために用いる予定はないが、今後特定されない将来の研究のために用いる場合は、改めて研究計画書を作成し、申請を行う。

13. 試料・情報・他機関との提供資料の保管及び廃棄
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。データは、EDC システム REDCap[®]の中に保存する。REDCap[®]を使用できる者はプロジェクト使用権限を付与された者に限り、更に ID とパスワードを設定し、研究目的以外には使用しない。研究期間の終了とともに、対応表を破棄する。他の研究機関から研究に用いられる情報は当該研究の終了について報告された日から 10 年を経過した日までの期間、保管する。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。

保管期間を過ぎた資料等については、速やかに廃棄する。紙媒体の資料についてはシュレッダーで裁断、あるいは溶解処理をして廃棄する。電子データについてはバックアップ等を含め適切に消去する。

14. 研究対象者に生じる負担、リスク及び利益等

14-1. 研究対象者の負担、予測されるリスク

本研究は日常診療における観察研究であり、本研究に参加することによる不利益は生じないと考えられる。

14-2. 予測される利益

本研究は日常診療における観察研究であり、被験者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

14-3. 負担、リスク、利益の総合評価

本研究に伴う危険性はない。

14-4. 負担・リスクを最小化する対策

本研究は介入を伴わない観察研究である。本研究に参加することにより、通常行われる標準的な治療が制限されることはなく、治療上の直接的な患者の利益、不利益はともにない。

15. 研究対象者等及びその関係者への対応

15-1. 相談等への対応

藤田医科大学病院 消化器内科学 I

研究責任者 教授 大宮直木

TEL 0562-93-9240 (平日 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

該当しない

17. 有害事象発生時の取扱い

17-1. 有害事象発生時の研究対象者への対応

本研究は後ろ向きの観察研究であるため、該当しない

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

4) 後世代または先天性の疾病または異常が認められたとき

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）後に挿入補助器具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

本研究は後ろ向きの観察研究であるため、該当しない

19. 研究に関する情報の公開

19-1. 公開データベース、その他の公開方法、研究結果の公開

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) 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。研究結果については、学会、論文等で発表予定である。

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得た研究対象者の遺伝情報について、現時点で疾患との関連性を十分に述べるだけのエビデンスに乏しく、研究対象者への情報の開示は想定していない。

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

該当しない

23. 研究の資金等と利益相反

研究資金： 日本カプセル内視鏡学会の研究助成を使用する。

物的・人的支援： 外部の物的・人的な支援を受けない。

利益相反： 研究責任者と研究分担者に、本研究に係わる開示すべき利益相反はない。藤田医科大学利益相反委員会へ申請を行い、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. その他

26. 参考文献

1. Holden JP, et al. Endoscopic placement of the small-bowel video capsule by using a capsule endoscope delivery device. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 842-7.

2. Iwama I, et al. Efficacy and safety of a capsule endoscope delivery device in children. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31:1502-1507.

27. 別添一覧

研究に用いる書類一式