

# 研究計画書

2021年 1月 7日

<b>1. 研究課題名</b>
急性期関節リウマチにおけるメトトレキサートと漢方薬併用の有効性及び安全性の検討
<b>2. 研究の分類</b>
<input checked="" type="checkbox"/> 学内の研究グループのみで行う研究 <input type="checkbox"/> 学外の研究者との共同研究 <input type="checkbox"/> 学外の研究機関等の研究に参加 <input type="checkbox"/> その他 ( )
<b>3. 他機関の倫理審査の状況</b>
学外の研究機関名 研究責任 (担当) 者: 職名 氏名 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 申請中 <input type="checkbox"/> 申請予定 <input checked="" type="checkbox"/> 学外研究機関での倫理審査は不要である (理由: 学内の研究グループのみで行う研究のため ) <input type="checkbox"/> 先方に倫理委員会がないため本学の倫理審査を依頼する
<b>4. 研究実施場所</b>
<input checked="" type="checkbox"/> 学内 医薬品安全管理学教室 内線: 2148 <input type="checkbox"/> 学外 施設名: 当該施設における責任者: 責任者の連絡先: <input type="checkbox"/> 海外 施設名: 当該施設における責任者: 責任者の連絡先:
<b>5. 研究実施期間</b>
開始: <input checked="" type="checkbox"/> 承認され次第 <input type="checkbox"/> 年 月 日 終了: 2024年 3月 31日
<b>6. 研究実施代表者 (申請者)</b>
氏名: 杉浦 宗敏 所属: 医薬品安全管理学教室 職位: 教授 連絡先: (内線) 2148 (e-mail) msugi@toyaku.ac.jp
<b>7. 研究成果の公開方法・データベースへの登録</b>
※「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」における介入を行う研究では、実施前に公開データベース上に研究概要を登録する必要があります。
<input type="checkbox"/> 登録する必要がある (登録予定日: 年 月 日) 登録先: <input type="checkbox"/> UMIN 臨床試験登録システム <input type="checkbox"/> 日本医薬情報センター (JapicCTI) <input type="checkbox"/> 日本医師会 (JMACCT)
<b>8. 研究資金</b>
<input type="checkbox"/> 個人研究費 <input checked="" type="checkbox"/> 教室研究費 <input type="checkbox"/> 指定寄付 <input type="checkbox"/> 受託 ( ) <input type="checkbox"/> 科研費 ( ) <input type="checkbox"/> その他 ( )

<b>9. 本研究と企業等とのかわり</b>
※資金・物品・役務等の提供や研究者の受入等すべてを含みます。
<input checked="" type="checkbox"/> 企業等とのかわりはない <input type="checkbox"/> 共同研究として実施（共同研究先機関名： _____） <input type="checkbox"/> 受託研究として実施（受託研究先機関名： _____） <input type="checkbox"/> 本研究にかかわる企業等はあるが、共同研究・受託研究として実施しない （相手先機関名： _____） （関与の具体的内容： _____）
<b>10. 研究の目的と意義</b>
<p>関節リウマチ (RA) は最も一般的な炎症性自己免疫疾患の一つであり、典型的な症状として手足の関節の痛みと腫れや朝のこわばり等が挙げられる。RA の治療は関節の炎症と痛みを軽減し、関節機能を改善し、関節の破壊と変形を防ぐことに焦点を当てている。RA の西洋薬による治療は主に非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD)、糖質コルチコイド (GC)、および生物学的製剤が含まれる。MTX は国際ガイドラインで推奨されている RA 治療の第一選択であるが、MTX 単剤療法では一般的に緩解率が低いことが報告されている (Chatzidionysiou K et al. RMD Open 2019)。プレドニゾロン (PSL) に代表される GC はクリニックで頻用されている補助療法のひとつであるが、その慢性的な使用は骨粗鬆症、骨壊死等の副作用を引き起こす可能性がある (van der Goes MC et al. Ann Rheum Dis 2010)。生物学的製剤は RA の症状の軽減に有効であるものの、高価であり、それらの長期的な効果についてはまだ議論の余地がある (Looney R. J et al. Arthritis Rheum 2008)。RA に対する漢方薬の治療は主に西洋薬と併用することで、副作用の軽減や西洋薬の効果増強、体力の回復による全身状態の改善等を目的とされているが、ガイドライン上に漢方薬使用に関する記載は無く、実臨床においても漢方薬の適用は医師の裁量によるというのが現状である。</p> <p>日本では、電子カルテの普及、診療報酬の電子請求、DPC (Diagnosis Procedure Combination) による包括支払い制度により、診療情報が電子的に蓄積されるようになり、それらを用いた後ろ向きの観察研究が複数行われるようになった。本研究の様に実臨床に従った治療に関する評価では、大規模な後ろ向き観察研究に、診療情報データベースの利活用が適している。</p> <p>そこで、本研究では国立病院機構本部の診療情報を利活用し急性期 RA について、MTX と PSL の併用あるいはそれらに漢方薬を加える治療の有効性および安全性について比較検討を行い、漢方治療の併用効果について明らかにすることで、RA 治療の漢方薬使用についてのエビデンス構築の一助とすることを目的とする。</p>
<b>11. 研究方法</b>
<p>○研究デザイン：Cross-sectional study (横断研究)</p> <p>○データソース：国立病院機構本部の Medical Information Analysis (NHO-MIA)</p> <p>○対象患者の基準：</p> <p>2016年4月1日～2019年12月31日までに、RAの病名がある入院患者で18歳以上を対象とする。RAは、診療情報データに ICD-10 コード (M059\$, M060\$, M068\$, M069\$) が入力された患者と定義する。さらに、急性期を想定し、CRP &gt; 2.0mg/dL かつ ESR &gt; 2.0 (男性)、ESR &gt; 3.0 (女性) の患者を抽出する。</p> <p>対象の患者について、MTX+PSL で治療が行われ、かつ漢方薬の投与の有無により、漢方併用群と漢方非併用群に割り付ける。</p> <p>なお、悪性腫瘍の病名がある患者、DMARDs・生物学的製剤が投与されている患者、変数に用いる診療情報データに欠損がある患者は除外することも考慮する。</p> <p>○評価項目・調整因子：</p> <p>主要評価項目は、CRP および ESR の検査値が観察期間に基準値を下回る患者の割合とする。その他の有効性評価には、リウマトイド因子 (RF)、抗 CCP 抗体 (ACPA)、MMP-3 等の検査値、1年間の PSL の処方量、ADL の変化を用いる。安全性評価は、AST、ALT、ALP、Cr、eGFR、BUN 等臨床検査値の異常、有害事象に関する病名の有無を用いる。また、患者の基礎情報として、年齢、性別、併存症、併用薬を抽出し、分析時の調整因子とする。</p> <p>○統計処理：</p> <p>漢方併用群と漢方非併用群の背景因子の比較には、ウィルコクソン順位和検定等のノンパラメトリック検定を行う。多変量を調整したロジスティック回帰分析を行う。有意水準は5%とする。</p>

<b>12. 期待される研究成果</b>
実臨床では漢方薬を併用することで、症状の改善により有効な効果を得られると考えられているものの、報告は限られている。大規模データベースを用いることで、漢方薬併用の有効性や安全性を示すことが可能である。有効性に関して、漢方薬併用群で、1年間のCRPおよびESRの寛解基準に達する患者の割合が漢方非併用群よりも高くなることが予想される。安全性評価については、漢方薬を併用することでAST, ALT等の検査値を基準値から逸脱する患者の割合は漢方非併用群と比較して低いことが期待される。
<b>13. 研究成果の公開方法</b>
公開予定の学会発表や論文投稿先(学会誌名等) 当該研究により得られた成果は、全て国内外の雑誌に発表する予定である。また研究成果に関する国内外での学会発表や、本学ホームページ上への掲載、薬剤師向け国内誌等への投稿も行っていく。 国際誌例: Pharmacoeconomics & Drug Safety, Traditional & Kampo Medicine 等
<b>14. 研究協力者への結果のフィードバック方法</b>
同上
<b>15. 研究対象者について</b>
(1) 研究対象者と人数: 「11. 研究方法」「対象患者の基準」に適合する患者を想定する。有意差を検討するために、両群のACPAがそれぞれ平均1.84U/mL、2.18U/mLであれば、検出力80%、t検定を想定した有意水準5%で各群約4000症例が必要である。ACPA値の根拠は過去の文献に従った。(Du S. G et al. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2017)。対象の絞り込み、データの除外や欠損を考慮し、相当数を診療情報から抽出する。 なお、ACPAは副次的評価項目であるが、前述した症例数は主要評価項目であるCRP・ESRの症例数を満たすものと想定している。
(2) 選定方針(選択基準と除外基準): 「11. 研究方法」「対象患者の基準」に準ずる。
(3) 募集方法: 国立病院機構データベースに基づく。
(4) 謝礼の方法 <input checked="" type="checkbox"/> 謝礼、交通費等は支払わない <input type="checkbox"/> 交通費等の実費は支払う <input type="checkbox"/> 謝礼を支払う(具体的に: )
<b>16. インフォームド・コンセント</b> ※同意内容の説明書と同意書を添付してください。
(1) 対象 <input type="checkbox"/> 本人 <input type="checkbox"/> 代諾者 <input type="checkbox"/> 質問に回答することをもって同意とみなす <input type="checkbox"/> その他(具体的に: )
(2) 説明者 <input type="checkbox"/> 研究実施代表者(申請者) <input type="checkbox"/> 申請者以外の者: 氏名 所属
(3) 実施方法 <input type="checkbox"/> 文書を添えて口頭にて説明する <input type="checkbox"/> 文書は配布せず、口頭のみで説明し記録を作成する <input checked="" type="checkbox"/> オプトアウト(周知方法: 周知方法: 別添の公告用文書を医薬品安全管理学教室並びに国立病院機構本部のHPに掲載する なお、診療情報分析の公告は 機構本部並びに各病院に掲示している <a href="https://nho.hosp.go.jp/files/000077099.pdf">https://nho.hosp.go.jp/files/000077099.pdf</a> ) <input type="checkbox"/> その他(具体的に: )
(4) 対象者が研究の途中で協力をやめる具体的方法: 上記連絡先に連絡があり、国立病院機構本部が認めた場合。

## 17. 試料について

(1) 試料の種類

血液

その他 (具体的に: 国立病院機構本部に集められた診療情報 )

(2) 試料の入手方法

既存の試料を用いる

研究とは関係のない提供機関から入手する(機関名: )

その他

新規に採取する

学内の研究従事者が採取する

学外の研究従事者が採取する

その他 (具体的に: )

(3) 採取方法と検査の内容:

既存の診療情報を試料とする。実臨床で機構病院が日々蓄積する診療情報がセキュアな回線を通じて本部に収集される。診療情報の内容は、患者情報、検体検査結果、バイタル、退院サマリ、医薬品、診療行為、看護必要度である。

## 18. 個人情報保護

個人情報の匿名化の有無

匿名化しない

理由:

匿名化されている

特定の個人を識別することができないものであって、対応表を作成しない

理由:

特定の個人を識別することができないものであって、対応表を作成する

理由: 対応表は国立病院機構にあり、研究者には開示されない。

匿名化されている

理由:

その他

理由:

## 19. 保管・廃棄方法

(1) 保管責任者

氏名 楠岡 英雄 所属 国立病院機構 職位 理事長

(2) 保管場所

学内 ( )

学外 ( 国立病院機構本部 )

(3) 保管方法

電子データ  ネットワークに接続されていないPC、HDD等に保存  電子ファイルにパスワードを設定

その他 ( )

紙媒体  鍵のかかるロッカーに保管

その他 ( )

生体試料 ( )

(4) 廃棄時期と方法:

論文採択後5年でハードディスクをクリーンインストール又は破壊することで完全に廃棄する。

## 20. 研究に伴う安全の確保

(1) 不可避な侵襲の有無

不可避な侵襲はない

不可避な侵襲がある

侵襲の内容:

(2) 発生する可能性のある身体的・心理的・社会的危害

身体的・心理的・社会的危害はない

身体的・心理的・社会的危害が生じる可能性がある

危害の内容と発生する可能性の程度:

危害が発生したときの対応策:

(3) 対象者に対する補償

(4) 研究者に対する補償

(5) 研究発表後に危害がわかったときの対応

## 21. 本研究計画の学外機関における審査状況

- 無  
 有 ( 承認 ・ 審査中 ・ 審査予定 )  
委員会名 :  
申請日 :  
承認日 :  
本研究計画との関連 :

## 22. 過去に実施した類似の研究計画

機関名 :  東京薬科大学  その他 ( )

承認日 : 20 年 月 日

承認番号 :

課題名 :

研究班の構成 :

目的、対象、方法等 (簡潔に) :

本研究計画との差違 :