

研究計画書

1. 課題名：糖尿病性腎症例を対象とした予後，合併症，治療に関する観察研究（前向きコホートスタディー）

2. 概要

日本腎臓学会では，2007年に大学病院医療情報ネットワークを活用したデータベースである「腎生検症例登録（Japan Renal Biopsy Registry, J-RBR）」が開始され，2009年には腎生検未実施のネフローゼ症候群，急速進行性糸球体腎炎・血管炎，多発性嚢胞腎を登録する「腎臓病総合レジストリー（Japan Kidney Disease Registry, J-KDR）」も開始された。

本研究は，日本腎臓学会と2009年～2011年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（腎疾患対策研究事業）「糖尿病性腎症の病態解明と新規治療法開発のための評価法の開発」の取り組みにより，J-RBR/J-KDRの二次研究として構築された，糖尿病性腎症例（腎生検実施例に限定しない）の前向きコホート研究である。本研究の特色は尿検体の収集が含まれることであり，臨床・病理所見ならびに尿検体を用いて，本邦の糖尿病性腎症の病態解析と予後評価を行うことを目的としている¹⁾²⁾。

3. 背景と根拠

糖尿病患者の増加を背景として，細小血管合併症である糖尿病性腎症も増加している。日本透析医学会の統計調査では，糖尿病性腎症は1998年からわが国の慢性透析導入原疾患の第1位となり，2015年には新規透析導入患者36,792人のうち43.7%を占めるに至っている。さらに，糖尿病性腎症は，腎機能予後のみならず，心血管系疾患の発症や生命予後の観点からも，慢性腎臓病の最も重要な疾患の一つであり，その発症・進展機序の解明と克服は，医学的・社会的に早急な対策が必要とされている重要な課題である。しかしながら，本邦では，糖尿病性腎症例の実態把握，病態の解析および予後改善を目指した総合的な症例登録システム（レジストリー）は整備されておらず，糖尿病性腎症の予後改善に向けた総合的な対策が求められている。

本研究の取り組みにより，腎症前期から顕性腎症期までの幅広い病期の症例を含めたレジストリーが構築され，有効な予後改善に向けた総合的なシステムの構築につながる可能性がある。このことは将来的に糖尿病性腎症例の福音となり，透析医療に費やされている莫大な医療費の削減，生命予後の改善はじめ国民の福祉向上に寄与する可能性があり，その社会貢献度は高いと考える。

4. 研究対象者の選定方針

以下の選択基準及び除外基準を満たす患者を対象とする。

(1) 選択基準

20歳以上の腎症発症前および腎症第1期から第5期の2型糖尿病例を対象とする。

(2) 除外基準

- 1) 20歳未満の症例。
- 2) 1型糖尿病の症例。
- 3) 2次性糖尿病の症例（ステロイド投与例，クッシング症候群など）。
- 4) 糖尿病性腎症以外の腎疾患を有する症例。
- 5) その他，研究担当医師が対象として不適当と判断した症例。

5. 目標数と研究実施期間

(1) 目標症例数：

- ・ 本院で300例。
- ・ 全国で合計800例を目標とするが，可能な限り多数。

(2) 研究実施期間：承認日2009年07月22日から2025年3月31日まで

（2022年10月1日～2025年3月31日は、追跡データの欠損補完、最終解析、収集尿検体の保管継続を実施する）

- ・ 登録期間：承認日から2022年6月30日
- ・ 追跡期間：2022年9月30日まで

6. 研究方法

(1) 金沢大学医学倫理審査委員会に提出し，研究計画実施の承認を得る。

(2) 承認書を研究事務局へFAXにて送る。プロトコルの承認を事務局で確認した後に，登録が可能となる。

<FAX連絡先> 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科血液情報統御学 和田隆志

(FAX番号：076-234-4273)

(3) 定期的に予後を含む臨床情報を，日本腎臓病総合レジストリー（J-KDR: Japan Kidney Disease Registry）を通じてWeb上で入力する。登録時に症例の個人情報は連結可能匿名化する。

(4) Web上に登録された臨床情報は，J-KDR事務局が管理する。

(5) 登録に関する注意事項

1) 重複登録への注意

重複登録を避けるため，十分に問診を行い，他施設で既に登録されていないことを確認する。

2) データ登録の時期

患者登録は，糖尿病性腎症の診断がつき，同意が得られた時点で登録する。2次性糖尿病を鑑別するために必要な情報が揃う前に登録する必要はない。

7. 観察・検査・報告項目（添付資料1）

(1) 登録時ならびに定期的観察点（半年～1年毎）において収集するデータ（観察点前後2週間内のデータであれば良い）

施設番号，登録日，患者ID，性別，生年，糖尿病歴，身長，体重，BMI，（腎生検実施例は）腎生検日，網膜症，血圧，クレアチニン値，総蛋白値，アルブミン値，血糖値，ヘモグロビンA1c値，総コレステロール値，LDLコレステロール値，HDLコレステロール値，中性脂肪値，ヘモグロビン値，尿クレアチニン値，尿蛋白値，尿アルブミン値，尿蛋白/尿クレアチニン比，尿アルブミン/尿クレアチニン比，治療内容（糖尿病治療薬，降圧薬，高脂血症治療薬），喫煙状況

(2) 予後に関して収集するデータ

最終観察日，最終観察時の血清クレアチニン値，観察終了の理由，死因，心血管イベント（狭心症，心筋梗塞，一過性脳虚血発作，脳梗塞，脳出血，足壊疽）の発症日，透析導入日

(3) 尿検体に関して収集するデータ

採取方法，ストック条件

8. 有害事象の評価と報告

(1) 有害事象の定義と報告方法

該当なし

該当あり

個人情報流出などの有害事象が発現した場合には，研究代表者および研究分担者は適切な処置を行うとともに，部局長および医学倫理審査委員会に速やかに報告する。

(2) 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、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

該当なし

該当あり

本研究は通常の診療で生じた患者基本情報及び既存の人体取得試料を用いた研究であることから，個人情報の漏洩を除いて患者に対して新たに負担を強いることはない。個人情報保護については，8-(1)ならびに12-(1)(2)の措置をとる。

9. 評価項目

・糖尿病性腎症診療の実態調査（CKD重症度分類ならびに糖尿病性腎症病期分類2014で層別化した臨床所見の比較等）

・末期腎不全発症，心血管系疾患発症，生命予後等のアウトカムの発症頻度，リスク因子

- ・ガイドラインの遵守率

10. 統計的事項

- ・「9. 評価項目」で示した検討について、必要な統計学的解析を行う。
- ・治療介入を伴う研究ではないため、中間解析は規定しないが、症例登録状況および収集データの解析結果を日本腎臓学会の学術集会、日本医療研究開発機構研究班の会議、日本腎臓学会公的研究班の研究成果合同発表会等において報告し、論文発表を行う¹⁾²⁾。

11. 症例報告書の記入と報告

(1) 作成・修正・追記の方法

担当医師が所属施設（金沢大学）の ID とパスワードを用いて Web 上で行う。

(2) 中止もしくは逸脱被験者の取り扱い

中止基準により中止した場合は、その理由を Web 上で入力する。

12. 倫理的配慮

(1) 遵守する法令や倫理指針等

すべての研究者は「ヘルシンキ宣言（平成 25 年 10 月改正）」、個人情報保護に関する法律（平成 21 年 6 月改正）」、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン（平成 22 年 9 月改正）」、「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン第 4.2 版（平成 25 年 10 月改正）」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 27 年 4 月 1 日施行）」を厳格に遵守する。個人情報保護法に基づき、被験者の秘密保護に十分配慮する。

(2) 個人情報の保護の方法

- ・本研究の症例報告書（登録シート）には、患者カルテ番号が含まれている（添付資料 1）。取得されたデータは、個人が特定できない形で、厳重な管理のもとで保管される。個人情報管理者は村上美由紀（金沢大学医薬保健研究域医学系腎臓内科学・事務補佐員）とする。

- ・紙媒体の資料は旋錠されたキャビネットに保管し、漏えい・盗難・紛失などが起こらないように厳重に管理する。

- ・キャビネットの鍵は個人情報管理責任者が管理する。電子化された資料は、パスワードが設定された PC で管理する。

- ・本研究に関連した資料は、研究終了（または中止・中断）後から 5 年間保管する。その後、紙媒体の資料はシュレッダーなどで処理して廃棄し、電子化された資料は消去する。

13. インフォームド・コンセントを受けるための手続きについて

- ・インフォームド・コンセントに必要な下記項目を説明文書中に記載する。同意書については、金沢大学附属病院様式に従うことを原則とし、必ず文書にて取得する（「患者用説明

文書・同意書」参照).

- ① 病気（症状）について.
- ② 臨床研究の目的について.
- ③ 臨床研究の方法について.
- ④ 予想される利益と不利益について.
- ⑤ 健康被害が生じた場合の補償について.
- ⑥ 本研究終了後の治療について.
- ⑦ 研究参加に伴う費用負担について.
- ⑧ 記録の閲覧について.
- ⑨ 被験者のプライバシー保護について.
- ⑩ 臨床研究への参加の自由と同意撤回の自由について.
- ⑪ 他の治療法について.
- ⑫ 臨床研究が中止となる場合の条件又は理由.
- ⑬ 臨床研究に係る資金ならびにスポンサーとの関わりについて.
- ⑭ 臨床研究に関する窓口.

・同意撤回書（「患者用説明文書・不参加申込書」参照）に基づき研究対象からの除外希望の申し出があれば、データを破棄する.

14. 研究対象者に生じる費用負担について

本研究は観察研究であり、研究対象者に新たな医療費の負担は生じない.

15. 本研究に使用する研究費について

・2018年3月31日まで：本研究は、日本医療研究開発機構研究費（難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業））「糖尿病性腎症の進展予防にむけた病期分類-病理-バイオマーカーを統合した診断法の開発」により運営される.

・2018年4月1日以降：本研究は、本学大学院 腎病態統御学・腎臓内科学の研究費ならびに今後申請予定の研究費により運営予定である.

・本研究に関わる研究者は、「医学研究の利益相反（COI）に関する共通指針」に沿って、COI状態を本学の利益相反委員会に自己申告する。なお、研究参加に対する謝礼は支払われない.

16. 利益相反について

本研究者の研究担当者は「金沢大学臨床研究利益相反マネジメントポリシー」に従い、金沢大学利益相反委員会に必要事項を申告し、その審査と承認を得るものとする.

17. 実施計画の変更について

研究の進捗に伴い、研究内容及び研究組織・期間などに計画の変更の必要が生じた場合は、本学医学倫理審査委員会の承認を得て、変更を行う。

18. 試料・情報について

(1) 試料・情報の種類、保存、記録、破棄について

A. 人体から取得した試料

該当なし

該当あり

・試料の種類：尿検体

・保存・破棄について：本研究で収集された尿検体は、二度と入手できない大変貴重なものであり、また、長期間の蓄積がなければ十分な数の試料を収集することができない。従って、試料提供者の同意が得られる場合には、個人情報を保護して、これらの試料を長期間、保存する必要がある。本研究で収集された尿検体を新たな研究に用いる場合には、その目的が本研究に関連があると判断され、改めて本学医学倫理審査委員会の承認を得た上で実施することとする。なお、その際には、本院の院内掲示やホームページ上の掲示により研究内容を広く世間に公表するが、患者（被験者）より改めて同意を得ることはしない。

・保存の責任者について：本院における研究責任者が保管する。

B. 情報

該当なし

該当あり

・情報の種類：通常の診療において取得された診療情報

・保存・破棄について：電子データは研究終了若しくは中断または、論文等が発表されてから遅い時期から10年間、その他の研究データ等は5年間保存した後、破棄する。

・本研究に登録されたデータおよび尿検体は本研究終了後も保存され、新たな研究に用いられる可能性があることを説明の上、同意を得る。本研究に登録されたデータおよび尿検体を新たな研究に用いる場合には、その目的が本研究に関連があると判断され、改めて本学医学倫理審査委員会の承認を得た上で実施することとする。なお、その際には、本院の院内掲示やホームページ上の掲示により研究内容を広く世間に公表するが、患者（被験者）より改めて同意を得ることはしない。

・保存の責任者について：本院における研究責任者が保管する。

(2) 試料・情報の他機関との授受の記録について

【試料・情報を提供する場合（業務の一部委託による提供を含む）】

① 試料の提供

該当なし

該当あり

・提供先の機関名称：日本医療研究開発機構研究費（難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業））「糖尿病性腎症の進展予防にむけた病期分類－病理－バイオマーカーを統合した診断法の開発」の研究期間内（2015年4月1日～2018年3月31日）においては、同研究班の研究参加者（21-(4)に示す）へ、本研究に登録されたデータおよび尿検体を提供する場合があることを説明の上、同意を得る。

② 情報の提供

該当なし

該当あり：

・提供先の機関名称：日本腎臓学会

・提供先の責任者名：日本腎臓学会 腎臓病レジストリー委員会 委員長 佐藤博

本院の登録症例に関するデータについて、臨床研究「LDLアフェレシス療法の重度尿蛋白を伴う糖尿病性腎症に対する多施設臨床試験」(試験番号 2019-002 公 No: jRCTs042180076、整理番号 8010) から得られたデータの対照として用いる場合がある。なお、この場合は、本院先端医療開発センターとの間でのデータ授受に留まる。

【試料・情報の提供を受ける場合】

該当なし

該当あり

・提供元の機関名称：本研究は日本腎臓学会の倫理委員会においても承認されており（申請番号 5），独自に倫理委員会を持たない日本腎臓学会会員の施設においても、症例登録が可能である。

19. 部局長への報告

有害事象報告（随時）

試験実施計画書からの重大な逸脱に関する報告（随時）

実施状況報告（年1回）

終了報告（研究終了時）

20. 研究成果の帰属と結果の公表

本研究の終了時、その結果を本学の医学倫理審査委員会に文書にて報告する。また、結果は論文としてピアレビューにて審査される医学誌に公表する予定である。結果を希望する研究対象者には、担当医より結果を口頭もしくは文書で伝える。

21. 研究組織

本研究における研究体制は以下の通りである。

(1) 研究代表者

金沢大学長/金沢大学附属病院腎臓内科医師 和田隆志

連絡先：金沢大学附属病院腎臓内科 事務室（担当医師：清水美保）

〒920-8641 石川県金沢市宝町 13-1

TEL：076-265-2499, FAX：076-234-4273

(2) 本院における研究責任者

金沢大学附属病院血液浄化療法部 准教授 坂井宣彦

(3) 本院における研究分担者

和田隆志 金沢大学長/金沢大学附属病院腎臓内科

清水美保 金沢大学附属病院腎臓内科/保健管理センター 助教

岩田恭宜 金沢大学附属病院感染制御部 特任教授

原 章規 金沢大学医薬保健研究域医学系 准教授

北島信治 金沢大学附属病院血液浄化療法部 特任助教

遠山直志 金沢大学附属病院先端医療開発センター 特任准教授

(4) 日本医療研究開発機構研究費（難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業））

「糖尿病性腎症の進展予防にむけた病期分類－病理－バイオマーカーを統合した診断法の開発」（2015年度-2017年度）研究参加者

【研究代表者】

和田隆志 金沢大学大学院 腎病態統御学・腎臓内科学

【研究分担者】

乳原善文 虎の門病院分院腎センター内科・リウマチ膠原病科

古市賢吾 金沢大学附属病院血液浄化療法部

湯澤由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科学

柴垣有吾 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

安部秀斉 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部病態情報医学講座腎臓内科学分野

原章規 金沢大学医薬保健研究域医学系腎臓内科

【研究協力者】

荒木信一 滋賀医科大学内科学講座糖尿病・腎臓・神経内科

井関邦敏 （一般社団法人）沖縄心臓腎臓機構

岩野正之 福井大学医学部病態制御医学講座腎臓病態内科学領域

上杉憲子	筑波大学医学医療科腎血管病理
上田善彦	獨協医科大学越谷病院病理診断科
北村博司	国立病院機構千葉東病院臨床検査科
古波蔵健太郎	琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部
古家大祐	金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学
斎藤亮彦	新潟大学機能分子医学講座
佐藤博	東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野
四方賢一	岡山大学病院新医療研究開発センター
清水美保	金沢大学保健管理センター
鈴木芳樹	新潟大学保健管理センター
西慎一	神戸大学大学院医学研究科腎臓・免疫内科学分野腎臓内科学部門
西野友哉	長崎大学病院腎臓内科
馬場園哲也	東京女子医科大学糖尿病センター
久野敏	福岡大学医学部病理学教室
森潔	京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーションセンター
守屋達美	北里大学健康管理センター
山縣邦弘	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
横山仁	金沢医科大学医学部腎臓内科学
吉村健一	金沢大学先端医療開発センター

22. 文献

- 1) Furuichi K, Shimizu M, Toyama T, Koya D, Koshino Y, Abe H, Mori K, Satoh H, Imanishi M, Iwano M, Yamauchi H, Kusano E, Fujimoto S, Suzuki Y, Okuda S, Kitagawa K, Iwata Y, Kaneko S, Nishi S, Yokoyama H, Ueda Y, Haneda M, Makino H, Wada T. Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study: study design, methods, and implementation. Clin Exp Nephrol 17: 819-826, 2013
- 2) Shimizu M, Furuichi K, Toyama T, Funamoto T, Kitajima S, Hara A, Ogawa D, Koya D, Ikeda K, Koshino Y, Kurokawa Y, Abe H, Mori K, Nakayama M, Konishi Y, Samejima KI, Matsui M, Yamauchi H, Gohda T, Fukami K, Nagata D, Yamazaki H, Yuzawa Y, Suzuki Y, Fujimoto S, Maruyama S, Kato S, Naito T, Yoshimura K, Yokoyama H, Wada T; Research Group of Diabetic Nephropathy, the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan and Japan Agency for Medical Research and Development. Decline in estimated glomerular filtration rate is associated with risk of end-stage renal disease in type 2 diabetes with macroalbuminuria: an observational study from JDNCS. Clin Exp Nephrol doi: 10.1007/s10157-017-1467-9, 2017

23. 研究に関する業務の一部を委託する場合の、当該業務内容及び委託先の監督方法

委託しない

委託する

24. モニタリングについて

該当なし

該当あり

1) モニタリング

データが正確に収集されていることを確認する目的で、モニタリングを行う。モニタリングは、6か月目に実施されるセントラルモニタリングで、施設訪問モニタリングは原則として実施しない。モニタリングの結果、データの確認や欠損データの追加に関して、必要に応じて当該施設に連絡を取ることがある。モニタリングは、研究事務局が実施する。

2) モニタリングの項目

①症例の集積状況

②登録後6ヶ月を経過した症例に関するデータ収集状況

③データの論理チェック

25. 監査について

該当なし

該当あり