

患者さんへ

「間質性肺疾患合併多発性筋炎/皮膚筋炎患者  
を対象とした肺病変の進行を規定する  
バイオマーカー探索研究」

についてのご説明

作成日：2021年10月13日

ver.1.0

大阪医科薬科大学病院 リウマチ膠原病内科

## はじめに

この冊子は、長崎大学病院リウマチ・膠原病内科を主幹施設とし、多機関において行われている「間質性肺疾患合併多発性筋炎/皮膚筋炎患者を対象とした肺病変の進行を規定するバイオマーカー探索研究」という臨床研究について説明したものです。

## 1. 臨床研究について

それぞれの病気の診断や治療は、長い期間をかけて進歩・発展してきて現在の方法になっています。また、より効果的で安全な治療を患者さんにお届けするためには、これからも医療の進歩・発展は重要なことです。このような診断や治療の方法の進歩・発展のためには多くの研究が必要ですが、その中には健康な人や患者さんを対象に実施しなければならないものがあります。これを「臨床研究」といいます。臨床研究は患者さんのご理解とご協力によって成り立つものです。

これらの研究を実施するにあたっては、患者さんの人権や安全への配慮が最も大切です。この研究は参加いただく患者さんの安全や人権を守るために「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従って行われます。

この研究は倫理委員会にて厳密な審査を受けて、承認されています。また、研究機関の長の許可を受けて実施するものです。

なお、この臨床研究は、製薬会社などが行う新薬の安全性・有効性を調べ、厚生労働省の承認を得るための臨床試験、いわゆる「治験」ではありません。

## 2. 臨床研究への参加について

この研究についての説明をお聞きになり、内容を十分にご理解いただいた上で、あなたの自由な意思でこの研究に参加するかをお決めください。

ご参加いただける場合は、「同意文書」にご署名のうえ、研究担当者にお渡しく下さい。研究に参加しない場合でも、今後の治療に不利益が生じることはありません。

### ● 研究への参加の同意撤回について

あなたがこの研究への参加に同意した場合であっても、いつでも研究への参加をとりやめることができます。その場合はあなたが署名した同意撤回書を研究担当者へ提出いただくか、あるいは口頭にて申し出てください。

研究への参加を途中でとりやめた場合でも、あなたの今後の治療に不利益が生じることはありません。

研究への参加を途中で取りやめた場合、この研究で得たあなたの情報・検体等は全て廃棄いたします。

#### ● この研究に参加しない場合の診療について

この研究は通常の診療、その中で行う検査に加え血液中、気管支肺泡洗浄液中のバイオマーカーの測定を行います。

この研究に参加しない場合は血液中のバイオマーカーの測定のための採血は行いません。「肺線維症とともに生きる - 症状に関する質問票(L-PF Symptoms)、生活への影響に関する質問表(L-PF Impacts)」という質問票への回答も不要です。

また、この研究に参加しない場合でも治療方針等が変わることはありません。

### 3. この研究の背景について

多発性筋炎/皮膚筋炎は原因不明の免疫異常を起こすことにより筋肉に炎症を起こし、筋力低下や複数の自己抗体が出現する病気です。その特徴は様々で多発性筋炎では筋肉の症状が中心となりますが、皮膚筋炎では筋力低下などにくわえ特徴的な皮膚症状を認めます。また皮膚筋炎に特徴的な皮膚症状を認めながら筋力低下などの筋肉の症状はあまり認めない臨床的無筋症性皮膚筋炎というタイプや自己抗体が陽性でありながら筋肉の症状や皮膚症状が目立たないタイプも存在します。このように様々なタイプを認める病気ですが、多発性筋炎/皮膚筋炎の問題点は皮膚、筋肉以外の内臓に症状が出現することであり、その代表的な臓器の病変として肺病変があります。

多発性筋炎/皮膚筋炎でみられる肺病変の中で特に頻度が多く、問題となるのが間質性肺疾患です。間質性肺疾患は肺の炎症や線維化で徐々に肺の組織がかたくなってしまいう病気で、多発性筋炎/皮膚筋炎で用いられる免疫抑制剤などを使用しても効果が乏しく、病状が進行し、酸素吸入を要するなど命に関わる病状へと進行してしまう可能性があります。

多発性筋炎/皮膚筋炎ではそれぞれの患者さんで異なった自己抗体を認めることがあり、この自己抗体の違いが病気のタイプや重症度と共通点を示すことがあります。この間質性肺疾患の病気の進行具合や重症度も自己抗体の種類によって予測されてきていました。しかし必ずしも同じ自己抗体をもった患者さんが同じような病状をきたすわけではなく、より病気の重症度や進行度を精度高く予測することができるマーカーが求められています。

近年、実験手法の発展により、人体を構成している様々な分子を網羅的に調べることで病気の成り立ちや原因、重症度を調べる手法が発展してきております。これらの解析はオミクス解析と呼ばれており、間質性肺疾患合併多発性筋炎/皮膚筋炎においてこのような網羅的な解析は行われておりません。

そこでこの研究ではマイクロRNA アレイ、蛋白アレイ、メタボローム解析を用いたオ

ミクス解析を行うことで得られた情報(バイオマーカー)を用いて間質性肺疾患の変化と関連するバイオマーカーをみつきたいと考えています。

#### 4. 研究の目的、意義について

この研究では間質性肺疾患合併多発性筋炎/皮膚筋炎の患者さんの血液、気管支肺泡洗浄液中のバイオマーカーを測定し、患者さんの肺の病状の変化と関連するバイオマーカーを明らかにすることを目的とします。

この研究の結果は、肺の病状の進行や重症化を予測する予測スコアの構築につながる可能性があります。また、間質性肺疾患合併多発性筋炎/皮膚筋炎患者さんでは現状適切な治療をおこなっても治療経過中に肺の病状が進行し命に関わる場合があります。この研究の結果は、この病気の治療標的となる分子を見つけることにつながる可能性があり将来的な治療薬開発につながることも期待されます。

#### 5. 研究の内容について

##### (1) 対象となる患者さん

以下の条件(基準)を満たす患者さんが対象になります。

- ① 厚生労働省基準、Bohen と Peter 基準もしくは Sontheimer の Clinically amyopathic dermatomyositis (CADM)の診断基準で多発性筋炎もしくは皮膚筋炎と診断された方、もしくは筋炎特異的自己抗体陽性の方
- ② 間質性肺疾患を合併している方
- ③ 同意取得時の年齢が 20 歳以上の方
- ④ 担当医師によって免疫抑制剤による治療を検討されている方
- ⑤ 同意取得時から同意取得前 4 週以内に施行した高感度 CT で肺野に 10%を超える線維性病変を認める方
- ⑥ 同意取得時から同意取得前 4 週以内に施行した呼吸機能検査で%努力肺活量(%FVC)>50%かつ%肺拡散能(%DLCO)が 20-89%の方
- ⑦ この研究への参加について同意が得られた方

ただし、以下の条件（基準）に当てはまる患者さんは研究に参加できません。

- ① 同意取得前 8 週以上経口副腎皮質ステロイド薬を使用されている方
- ② 悪性腫瘍を合併している方
- ③ 抗線維化薬を使用中もしくは使用したことがある方
- ④ 肺葉以上の肺切除術をおこなったことがある方
- ⑤ その他、研究担当医師が研究に参加すべきではないと判断した方

この他、あなたの治療歴や現在の病状、服薬中のお薬などを担当医師が確認し、研究への参加が可能かを総合的に判断します。

## （2）研究の方法

この研究では、血液中のバイオマーカーを測定するために通常の診療で行う採血に加えて約 20ml 多く採血を行います。また通常診療でおこなわれた気管支肺胞洗浄液検査の検体よりバイオマーカーを測定します。また「肺線維症とともに生きる - 症状に関する質問票(L-PF Symptoms)、生活への影響に関する質問表(L-PF Impacts)」という質問票を用いた質問に回答いただきます。

その他は通常の診療で得られた情報や検査結果などを使用します。

研究で使用する情報と情報の収集時期、採血のタイミングについては（3）スケジュール、（4）調査項目で説明します。



○: 検査を実施された患者さんの情報のみ収集します。

- ※1 同意取得時 4 週前までの検査結果も採用可能とします。
- ※2 同意取得時から 4 週後までの検査結果も採用可能とします。ただし免疫抑制剤開始前に限ります。
- ※3 同意取得時 4 週前から 4 週後までの検査結果も採用可能とします。ただし免疫抑制剤開始前に限ります。
- ※4 同意取得前に測定された結果も採用可能とします。

血液バイオマーカー用検体、細胞表面マーカー用検体は研究用として通常の採血に加え約 20ml 多く血液を採取します。

#### (4) 調査項目

- ・ 患者背景：生年月、性別、身長、体重、併存症、罹病期間(筋炎関連症状出現時・診断時、呼吸器症状出現時(肺画像異常指摘時)・間質性肺疾患診断時)、臨床的診断名、喫煙歴、粉塵吸引歴、肺生検の有無・生検の種類・病理診断名、症候・身体所見(発熱、筋肉痛、筋力低下、嚥下障害、皮膚病変[ヘリオトロープ疹、ゴットロン徴候・丘疹、逆ゴットロン徴候、Vネック徴候、ショール徴候、メカニクスハンド、皮膚潰瘍、爪周囲紅斑、レイノー現象、その他]、肺捻髪音)、間質性肺疾患合併多発性筋炎/皮膚筋炎に対する前治療薬
- ・ 使用薬・使用療法：間質性肺疾患合併多発性筋炎/皮膚筋炎に対する使用薬・療法およびその開始・変更・中止日、副腎皮質ステロイド薬の最大用量
- ・ 有害事象の確認：事象名、発現日、重症度、重篤性、処置、転帰、転帰確認日、本研究との因果関係、ニンテダニブ投与歴の有無、ニンテダニブとの因果関係(ニンテダニブ使用症例のみ)。
- ・ 呼吸機能検査：VC、%VC、FVC、%FVC、FEV1、%FEV1、FEV1/FVC、DLCO、%DLCO、DLCO/VA、%DLCO/VA、TLC、RV、RV/TLC
- ・ 高感度胸部 CT:間質性肺疾患の画像の種類と線維化のスコアを算出します。
- ・ 呼吸状態：安静時経皮的動脈血酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)、酸素吸入量、吸入方法、FiO<sub>2</sub>
- ・ 血液検査：白血球数、白血球分画、ヘモグロビン値、血小板数、総蛋白、アルブミン、AST、ALT、 $\gamma$ GTP、LD、CK、アルドラーゼ、BUN、Cre、CRP、フェリチン、血沈
- ・ 間質性肺炎マーカー：KL-6、SP-D
- ・ 自己抗体検査：抗核抗体、抗ARS抗体、抗Jo-1抗体、抗MDA5抗体、抗Mi-2抗体、抗TIF-1 $\gamma$ 抗体、抗SS-A/Ro抗体、抗SS-B/La抗体、RF、その他
- ・ 血液バイオマーカー：血清蛋白アレイ測定解析、血清マイクロRNAマイクロアレイ測定解析、血清メタボローム解析をおこないます。
- ・ 血液細胞表面マーカー：血液細胞の表面マーカーを調べ細胞の種類を解析します。
- ・ 肺線維症とともに生きる - 症状に関する質問票(L-PF Symptoms)、生活への影響に関する質問票(L-PF Impacts)
- ・ 6分間歩行検査：開始時SpO<sub>2</sub>、最低SpO<sub>2</sub>、終了後SpO<sub>2</sub>、歩行距離

- ・ 気管支肺胞洗浄液検査：回収率、総細胞数、細胞分画(マクロファージ、リンパ球、好中球、好酸球、好塩基球、CD4/CD8)
- ・ 気管支肺胞洗浄液バイオマーカー：サイトカインマルチサブペンションアレイを用いて測定します。
- ・ 気管支肺胞洗浄液中細胞表面マーカー：気管支肺胞洗浄液中の血液細胞の表面マーカーを調べ細胞の種類を解析します。
- ・ 動脈血液ガス分析：PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>、AaDO<sub>2</sub>、酸素吸入量、吸入方法、FiO<sub>2</sub>
- ・ 急性増悪情報：急性増悪の有無、診断時。
- ・ 予後情報：生存の有無、死亡時、死因

#### (5) 参加期間

この研究の参加期間は同意取得後に研究に参加いただいてから約 1 年になります。

#### (6) 参加期間終了後の対応について

この研究が終了した後も通常どおりの診療を行います。

参加期間終了後の対応についてご不明な点がございましたら研究担当者へお問い合わせください。

## 6. 研究実施予定期間と参加予定者数

#### (1) 研究実施期間

この研究は研究機関長の許可日から 2025 年 7 月 31 日まで行います。

#### (2) 募集期間

研究機関長の許可日から 2023 年 6 月 30 日

#### (2) 参加予定者数

この研究は全国で 125 名の患者さんの参加を予定しています。

## 7. 予想される利益と不利益（副作用/合併症）

#### (1) 予想される利益

この研究への参加の同意をいただく場合といただかない場合を比較して、直接の利益の違いはありませんが、同意をいただくことで将来、より良い治療法／診断法の開発に貢献することができます。

## (2) 予想される不利益

この研究では通常の診療で行う採血に加え、研究目的で約 20ml 多く血液を採取いたします。この量はあなたの病状や健康状態に影響する量ではないと考えられますが、採血の時に具合が悪くなった場合は直ちに採血を中止し、適切な処置を行います。また、「肺線維症とともに生きる - 症状に関する質問票(L-PF Symptoms)、生活への影響に関する質問表(L-PF Impacts)」という質問票を用いた質問に回答いただくために、病院の滞在時間が 10 分程度長くなる可能性があります。診察または検査までの待ち時間を利用して回答いただくよう努めます。

## 8. お守りいただきたいこと

研究に参加している間は以下の事項をお守りください。

- 研究期間中は研究担当者の指示に従ってください。
- 決められた日に来院してください。万が一都合が悪くなって来院出来ない場合は事前にご連絡ください。
- いつもと違う症状があればすぐに研究担当者へお伝えください。

## 9. 研究を中止する場合について

あなたがこの研究へ参加されても次の場合は参加を中止します。

あなたの意思に反して中止せざるをえない場合もありますが、あらかじめご了承ください。

- あなたがこの研究への参加中止を希望された場合
- あなたに悪性腫瘍が見つかった場合
- あなたがこの研究の参加条件に合わないことがわかった場合
- 病院へ決まった日に来ることができないなど、この研究への参加が不可能となった場合
- あなたの病気の状態や治療経過などから研究担当者が研究を中止したほうがよいと判断した場合
- この研究全体が中止になった場合
- その他、研究担当医師が中止したほうがよいと判断した場合

## 10. 研究に関する情報について

この研究に関して、研究計画や関係する情報をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体に支障となる事項以外はお知らせすることができます。研究全体の成果につきましては、ご希望があればお知らせします。いずれの場合も研究担当者にお申し出ください。

## 11. 検査結果の提供について

この研究のためにおこなった検査のうち、あなたの診療に直接関係するものは、通常の診療と同様に検査結果を研究担当医師がご説明します。

その他の診療に直接関係がない検査結果はお知らせいたしません。ご希望がありましたらご説明いたしますので、研究担当医師にお申し出ください。

ただしこの研究の結果、偶発的でもあなたの健康に重大な影響を与える重要な知見が見られた場合はその結果をお知らせいたします。

## 12. 個人情報の保護について

個人情報を保護するため、患者さんごとに番号（識別番号）を割り当てて、情報や検体を取り扱う際にはこの番号を用い、個人が特定できる情報は使用しません。あなたとこの識別番号とを結びつけるため対応表を作成します。この対応表は院内で保管し、院外へ持ち出すことはありません。

また、この研究が正しく行われているかどうかを調べるため、研究の関係者（外部の関係者も含む）があなたの医療記録を直接見ることがありますが、守秘義務、個人情報保護法に基づき実施するため、あなたのプライバシーにかかわる情報（住所・氏名・電話番号など）が外部に漏れる心配はありません。また、報告書などでその情報があなたであると特定されることはありません。

また、下記の様なことがある場合でも、同様に対応いたします。

- ・研究機関長、あるいは倫理審査委員会の指示で研究に直接関与していない第三者があなたの診療録等を見ることがある場合・研究結果を公表する場合
- ・論文投稿等の際に補足資料として研究データを提出する場合
- ・論文投稿先の担当者から、研究データの提出を求められた場合

## 13. 研究に用いる情報・検体の提供、保管について

### (1) 情報・検体の取扱いについて

この研究では、あなたから提供された検体はバイオマーカーを測定するため、業務委託機関へ送られます。検体はあらかじめ『12.個人情報の保護』に記載した通り、識別番号を割り当てた状態で提供するため、個人情報が外部に漏れることはありません。

### (2) 情報・検体の保管

この研究で得られた検体や情報は、長崎大学病院 リウマチ・膠原病内科で最低でも研究終了後5年間保管しますが、この期間が過ぎても可能な限り保管します。

情報、検体を廃棄する際には、個人情報が外部に漏れないよう十分に配慮して廃棄します。

## 14. この研究で得られた検体・情報の利用について

### (1) 検体・情報の二次利用について

この研究で得られた検体や情報は今後、他の研究で用いる可能性や関連する研究の実施のため他の研究機関に提供する可能性があります。

もし、この研究以外であなたの検体や情報を用いる場合は改めて研究計画書を作成し、然るべき委員会等で審査、承認を得た上で利用させていただきます。

二次利用を行う可能性についてご不明な点がございましたら、いつでもお問い合わせください。

二次利用の際にあなたの個人を識別できるような情報がもれることはありません。

### (2) 本研究で得られた個別データの共有について

この研究では、この研究で得られたあなたのデータをデータベースに共有する可能性があります。その場合でもあなたの個人を識別できるような情報がもれることはありません。

## 15. 費用負担について

この研究のために行うバイオマーカー検査の費用は日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社から支払われる研究費から賄われるため、新たな費用が発生することはありません。その他の治療や検査にかかる費用はあなたの保険診療内でお支払いただきます。また、この研究に参加することに対する謝礼もありません。あらかじめご了承ください。

## 16. 研究の資金源・利益相反について

### (1) 研究の資金源

この研究では日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社から支払われた研究費が資金源となります。

### (2) 利益相反

この研究は、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社より資金提供を受けておりますが、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社の利益を優先させて、あなたの治療方針を変えたり、研究の公正さを損なったりすることはありません。

この研究の研究責任者と研究分担者は、利益相反審査委員会の審査を受けており、関連する企業や団体などと研究の信頼性を損ねるような利害関係を有していないことが確認されています。

## 17. 知的財産権の帰属について

この研究から成果が得られ、特許権などの知的財産を生み出す可能性があります。その場合の知的財産権は長崎大学病院リウマチ・膠原病内科および日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社に帰属し、患者さんには帰属しません。

## 18. 研究の実施体制について

この研究は長崎大学病院リウマチ・膠原病内科を主幹施設とし、全国多施設でおこないます。

### 《研究代表医師》

氏名：川上 純（かわかみ あつし）

職名：教授

部署：長崎大学病院 リウマチ・膠原病内科

住所：長崎市坂本 1-7-1

電話：095-819-7260

### 《大阪医科薬科大学病院における研究責任医師》

氏名：武内 徹

職名：科長

部署：リウマチ膠原病内科

住所：大阪府高槻市大学町 2-7

電話：072-683-1221

## 19. お問い合わせ先・連絡先

この研究について、何か聞きたいことや分からないこと、心配なことがありましたら、遠慮なく研究担当医師へご連絡ください。

《研究担当医師》

### ① 研究担当医師

氏名：小谷 卓矢

職名：医長

部署：リウマチ膠原病内科

電話：072-683-1221

## 同意文書

大阪医科薬科大学 学長 殿  
大阪医科薬科大学病院 病院長 殿

大阪医科薬科大学病院  
リウマチ膠原病内科 武内 徹 殿

研究課題名：「間質性肺疾患合併多発性筋炎/皮膚筋炎患者を対象とした肺病変の進行を規定するバイオマーカー探索研究」

### 【説明事項】

1. 臨床研究について	11. 検査結果の提供について
2. 臨床研究への参加について	12. 個人情報の保護について
3. この研究の背景について	13. 研究に用いる情報・検体の提供、保管について
4. 研究の目的について	14. この研究で得られた検体・情報の利用について
5. 研究の内容について	15. 費用負担について
6. 研究実施予定期間と参加予定者数	16. 利益相反・研究の資金源について
7. 予想される利益と不利益	17. 知的財産権の帰属について
8. お守りいただきたいこと	18. 研究の実施体制について
9. 研究を中止する場合について	19. お問い合わせ先・連絡先
10. 研究に関する情報について	20. ご意見、苦情に関する相談窓口

【研究担当者の署名欄】 私は、患者さんにこの研究について説明しました。

説明日： 年 月 日

説明者氏名： \_\_\_\_\_ (自署)

### 【患者さんの署名欄】

私は、上記の研究の内容について、説明を受け内容を理解し、自らの意思によりこの研究に参加することに同意します。説明文書と本同意文書の写しを受け取ります。

同意日： 年 月 日

患者さん氏名： \_\_\_\_\_ (自署)

本院保存用、(写) 患者さん用

## 同意撤回書

大阪医科薬科大学 学長 殿  
大阪医科薬科大学病院 病院長 殿

大阪医科薬科大学病院  
リウマチ膠原病内科 武内 徹 殿

研究課題名：間質性肺疾患合併多発性筋炎/皮膚筋炎患者を対象とした肺病  
変の進行を規定するバイオマーカー探索研究」

【患者さんの署名欄】

私は、上記の研究について研究担当者より説明を受け、この研究に参加することについて同意しましたが、これを撤回します。

同意撤回日： 年 月 日

患者さん氏名： \_\_\_\_\_ (自署)

【研究担当者の署名欄】

私は、上記の患者さんが、同意を撤回されたことを確認しました。

確認日： 年 月 日

確認者氏名： \_\_\_\_\_ (自署)