

良性発作性頭位めまい症に対する疲労現象検査時の頭位変換とエプリー法
の治療効果の非盲検ランダム化比較試験

実施計画書

研究責任者

今井貴夫

大阪大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15

TEL:06-6879-3951 FAX:06-6879-3959

E-mail: tsato@ent.med.osaka-u.ac.jp

2014年11月24日 計画書案第1版作成

2014年12月18日 大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会 承認

200〇年〇月〇日 第1回改訂 大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会 承認

目次

1	概要	5
2	目的	5
3	背景	5
4	対象	6
4.1	選択基準	6
4.2	除外基準	6
4.3	募集方法	6
5	方法	6
5.1	試験デザイン、治療法(介入)	6
5.2	手順(必要に応じて)	6
5.3	登録・割り付け	7
5.4	観察・検査項目	7
5.5	中止基準	7
6	有害事象報告	7
6.1	有害事象の定義	7
6.2	有害事象の報告	8
6.2.1	重篤な有害事象の報告手順	8
6.3	新たな安全性情報の報告	8
7	臨床試験実施期間	8
8	症例数及び設定根拠	8
9	評価項目	9
9.1	主要評価項目 (Primary endpoint)	9
9.2	副次的評価項目 (Secondary endpoint)	9
10	統計学的事項	9
10.1	解析対象集団	9

10.1.1	有効性解析対象集団	9
10.1.2	安全性解析対象集団	エラー! ブックマークが定義されていません。
10.2	症例・データの取扱い基準	9
10.2.1	安全性.....	9
10.2.2	欠測値.....	9
10.2.3	試験計画違反の取扱い	9
10.3	解析方法	10
10.3.1	背景因子	10
10.3.2	有効性評価.....	10
10.3.2.1	主要評価解析.....	エラー! ブックマークが定義されていません。
10.3.2.2	副次的解析	エラー! ブックマークが定義されていません。
10.3.3	安全性評価.....	10
10.3.4	中間解析(必要に応じて)	10
11	記録の収集および管理	10
12	倫理的事項	11
12.1	インフォームド・コンセント	11
12.2	個人情報の保護.....	12
12.3	臨床試験の公開(インフォームド・コンセントを省略する場合)	エラー! ブックマークが定義されていません。
13	臨床試験費用	12
13.1	資金源および利益の衝突	12
13.2	臨床試験に関する費用.....	12
14	健康被害に対する補償	12
15	試料等の利用と保存.....	13
16	臨床試験成果の公表.....	13
17	研究組織.....	13

18 文献..... 13

1 概要

良性発作性頭位めまい症（以下 BPPV）はめまいを主訴とする疾患で最も頻度の高い疾患である。BPPV は自然寛解する疾患であるが、エプリー法と呼ばれる理学療法的一种である頭位治療により罹病期間が短縮できると考えられている。BPPV は座位から懸垂頭位への頭位変換（Dix-Hallpike 法、以下 DH 法）により頭位変換眼振と呼ばれる病的な眼球運動が出現する。エプリー法が奏功すれば施行した直後より頭位変換眼振、およびめまいが消失する。一方、BPPV には DH 法を繰り返すと疲労現象と呼ばれる頭位変換眼振、およびめまいが消失するという特徴がある。DH 法による疲労現象により病的な頭位変換眼振所見、およびめまいがなくなるという点はエプリー法施行後と同じである。DH 法により疲労現象を生じさせることに治療効果があれば、頭位治療が簡便に行えるようになる。当臨床試験では DH 法により疲労現象が観察できた症例の予後がエプリー法を施行した症例と差があるかどうかを BPPV 患者に対し、エプリー法を施行する群と DH 法により疲労現象を起こさせる群にランダムにわけ、初診時より 1 週間後の頭位頭位変換眼振の有無に差があるかどうかを確認する。

2 目的

BPPV には DH 法を繰り返し行くと、病的な頭位変換眼振が弱まり消失する疲労現象とよばれる特徴がある。BPPV にはエプリー法と呼ばれる理学療法が存在する。当臨床試験では、DH 法により疲労現象を起こさせることにエプリー法と同等の治療効果があるかどうかを確認することを目的とする。

3 背景

当臨床試験は BPPV 症例を対象とする。BPPV はめまいを主訴とする疾患において最多を占める疾患である（宇野敦彦、他. 日耳鼻 104:9-16, 2001）。BPPV に対してはエプリー法と呼ばれる理学療法が存在し、エプリー法を施行することにより、BPPV の罹病期間を短縮できると考えられている（北島尚治、他. Equilibrium Res 63:28-33, 2004、Sekine K, et al. Otolaryngol Head Neck Surg 135:529-533, 2006）。日本めまい平衡医学会編集の BPPV 診療ガイドラインには「BPPV は自然治癒例が少なくなく、抗めまい薬、抗不安薬、血管拡張薬などめまいに対する一般的な治療によりめまい症状を抑制し、自然軽快を図ることも可能である。」と記載されており、エプリー法が罹病期間を縮める治療法であるにも関わらず、BPPV 患者に対し、必ずしも施行されているわけではないのが現状である（渡辺行雄、他. Equilibrium Res 68:218-225, 2009）。この理由として、同ガイドラインには「エプリー法の実施にあたっては、内耳前庭器の解剖、生理、とくに前庭動眼反射について耳鼻咽喉科専門医と同レベルの知識と理解が必要である。」との記載があり、BPPV は最も頻度の高いめまいを主訴とする疾患であるにも関わらず、治療できるのは耳鼻咽喉科専門医だけ、ということが挙げられる。エプリー法は十分な前庭動眼反射の知識がある医者にしか行えない複雑な理学療法であるので、簡単な方法でエプリー法と同等の治療効果が得られる頭位治療があるのであればエプリー法を施行するのに十分な前庭動眼反射の知識を持っていない医者からの診療を受けた BPPV 患者の罹病期間が短縮され、BPPV 患者に対して極めて有益であると考えられる。

4 対象

めまいを主訴に大阪大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科、大阪医療センター耳鼻咽喉科、大阪府立急性期総合医療センター耳鼻咽喉科、大阪労災病院耳鼻咽喉科、市立吹田市民病院耳鼻咽喉科、大手前病院耳鼻咽喉科、徳島大学医学部附属病院耳鼻咽喉科を受診し、後半規管型の BPPV と診断された患者で以下の選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

4.1 選択基準

参加について、本人から文書で同意が得られている 20 歳以上 95 歳以下の患者。

4.2 除外基準

- ・ 当臨床試験にエントリーした 1 週間後に再診できない場合
- ・ 頸椎、腰椎異常の既往、可能性がある場合
- ・ 重篤な心疾患を有する患者
- ・ 妊婦及び妊娠している可能性のある婦人

4.3 募集方法

対象となる患者に対し、当臨床試験の説明をし、参加をお願いする。

5 方法

5.1 試験デザイン

めまいを主訴に受診された方に通常の一般的な問診や検査（重心動揺検査、シェロング検査、カロリック検査など）を行う。必要に応じ MRI などの画像検査も行う。頭位・頭位変換眼振検査はめまいを症状とするメニエール病、BPPV などの疾患に対する診療において保険で認められた通常の検査である。頭位・頭位変換眼振検査にて BPPV に特異的な頭位変換眼振が観察され、BPPV と診断され、本臨床試験の除外基準に当てはまらない場合、当臨床試験に関し説明し、同意を得る。問診データや、重心動揺検査、シェロング検査、カロリック検査、MRI 検査等のデータを利用することがある。

5.2 手順

- 1 本臨床試験の同意を得る。
- 2 エプリー法を行うか DH 法を行うかの割付けには、ブロック法による無作為化を用いる。
- 3 ブロック法による無作為化で選択された方法を行う。
- 4 エプリー法群は検査で DH 法を行い、DH 法時の患側下懸垂頭位からエプリー法に移行する。エプリー法を行った後、DH 法を行い、頭位変換眼振が消失していれば終了、頭位変換眼振が観察された場合はもう一度だけエプリー法を行う。DH 法群は頭位変換眼振が消失を確認するまで

DH 法を行う。DH 法の施行回数は最大で三度までとする。

5 その日は寝るまでに極力めまいがする頭位をとらないように指示する。

6 1 週間後の診察の予約を取る。

7 患者の氏名、ID、患側、性別、年齢、施行した治療、エプリー法もしくは疲労現象検査の施行回数、施行後の頭位変換眼振の消失の有無を症例報告書に記載。

8 1 週間後に再診してもらい、初診時に診断した患側方向への DH 法を行い、眼振の有無を確認し、症例報告書に記載する。初診時に観察された患側の後半規管型 BPPV 以外の眼振が観察されたときにはその旨を記載する。

9 病的な頭位変換眼振が観察された場合はエプリー法を行う。

5.3 登録・割り付け

登録センターはデータマネジメント責任者の太田有美により運営される。症例報告書に記載し、太田有美に連絡後、登録が行われる。割り付けはブロック法にて行われ、太田有美が行う。

5.4 観察・検査項目

一週間後の患側への DH 法による頭位変換眼振検査での眼振の観察。

5.5 中止基準

下記事項が認められた場合には、担当医師の判断により本臨床試験への参加を中止し、必要な検査を行い有効性・安全性の評価を行う。

- ・患者より同意の撤回があった場合
- ・エプリー法、もしくは DH 法中にめまい以外の頸部痛、感覚障害、意識障害などの症状が発生した場合
- ・一週間後に再診しなかった場合
- ・登録後に選択・除外基準違反が判明した場合
- ・有害事象により試験の中止が妥当であると判断した場合
- ・その他、担当医師が、試験の継続が困難と判断した場合

6 有害事象報告

6.1 有害事象の定義

有害事象とは自主臨床研究の開始後に臨床試験対象者に生じたあらゆる好ましくない若しくは意図しない徴候(臨床検査値の異常変動も含む)、症状、または病気のことであり、必ずしも当該臨床試験との因果関係の有無は問わない。自主臨床研究実施中に既存の疾患、症状、徴候(併存症などを指し、原病は含まない)が増悪した場合も含む。

有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置、治療を行うとともに、カルテに記録し、症例報告書により報告を行う。

重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは、有害事象のうち、死亡に至るもの、生命を脅かすもの、治療のため入院若しくは入院・加療期間の延長が必要なもの、永続的若しくは重大な障害・機能不全に陥るもの、先天異常を来すものを言う。ただし、病勢の進行または新病変の出現による場合は重篤な有害事象として取り扱わない。明確に判断出来ない場合はこの限りではない。

個々の有害事象について、次の基準により重症度を判定する。ただし、当該事象の臨床的な重要性を考慮する。

- ・軽度：日常活動に支障を生じない
- ・中等度：日常活動に支障はあるが可能
- ・高度：日常活動が困難である

【重篤度判定】

個々の有害事象について「2. 重篤な有害事象の定義」に従い、重篤度を判定する。

- ・重篤
- ・非重篤

6.2 有害事象の報告

- ・有害事象を認めるときは、直ちに適切な処置、治療を行うとともに、カルテに記録し、症例報告書により報告を行う。
- ・重篤な有害事象を認めるときは、適切な処置、治療を行うとともに、直ちに「重篤な有害事象に関する報告書」に所定事項を記入し、病院長に報告する。

6.2.1 重篤な有害事象の報告手順

研究責任者は、重篤な有害事象の発生を知った時点から 1 週間以内に、病院長および関連部門に口頭または電話で報告し、その時点までに把握できている情報を記載して、直接または FAX または電子メールで提出する。(一次報告)(様式がある場合は様式番号を記載)

また重篤な有害事象の発生を知った時点から 20 日以内に「重篤な有害事象に関する報告書」を作成し、病院長および関連部門に提出する。

6.3 新たな安全性情報の報告

研究責任者は、研究対象者の安全又は当該臨床試験の実施に悪影響を及ぼす可能性のある重大な新たな安全性に関する情報を入手した場合は、文書により病院長へ報告する。

7 臨床試験実施期間

倫理審査委員会承認後～2022 年 12 月 31 日。

8 症例数及び設定根拠

予定症例数：①当院 114 例 ②全体 180 例

大阪大学医学部附属病院は 114 例。

予定症例数の設定根拠:我々の先行研究ではエプリー法を行った場合の 1 週間後の治癒率は 80% であり、エプリー法を行わなかった場合の治癒率は 50%である(関根論文)。DH 法の治癒率がエプリー法を行った場合の治癒率と行わなかった場合の治癒率の平均の 65%以上であった場合、DH 法に治療効果あり、と判断するようにした。よって DH 法の治癒率がエプリー法の治癒率の 15%劣らなければ DH 法の効果がエプリー法の効果と同等であるとみなせるよう症例数を設定した。

主要評価項目:治癒率

主要な解析方法:割合の差の非劣性検定

グループ間の差:80%−80%=0%

非劣性限界 Δ :15%

第一種の過誤 α 一側5%

検出力:1− β :80%

$$n = \frac{\{Z_{\alpha}\sqrt{\bar{p}(1-\bar{p})} + (\bar{p} - \Delta)(1 - \bar{p} + \Delta) + Z_{\beta}\sqrt{2p(1-p)}\}^2}{\Delta^2}$$

$$p = 0.8, \quad \bar{p} = p + \frac{\Delta}{2}$$

より、 $n=85.91$ となるので、症例数をエプリー法群 90 例、DH 法群 90 例とした。当院は 114 例、その他の施設は 11 例とし、180 症例を目標とする。

9 評価項目

9.1 主要評価項目 (Primary endpoint)

1 週間後の頭位変換眼振の有無。

9.2 副次的評価項目 (Secondary endpoint)

安全性。エプリー法、もしくは DH 法を施行直後の頭位変換眼振の消失率。

10 統計学的事項

10.1 解析対象集団

有効性解析対象集団

本臨床試験に参加し、一週間後の頭位変換眼振の有無が確認できた症例。

10.2 症例・データの取扱い基準

10.2.1 安全性

有害事象については、検査当日に生じたものを解析する。

10.2.2 欠測値

各観察時期の値の欠測値は補完しない。

10.2.3 試験計画違反の取扱い

試験計画違反のあった施設のデータは全て破棄する。

10.3 解析方法

10.3.1 背景因子

性別、年齢、患側。

10.3.2 有効性評価

エプリー法群とDH法群の1週間後の眼振の有無の差を検討。

10.3.3 安全性評価

すべての有害事象を表示し、重篤な有害事象は別途集計する。なお、因果関係にかかわらず、すべての有害事象についての解析も行う。

10.3.4 中間解析

11 記録の収集および管理

本臨床試験で用いる記録用紙と提出期限は以下のとおりである。

症例報告書（症例数をクリアした1週間以内、もしくは臨床試験期間終了後、1週間以内。）

モニタリング

試験が安全に、かつ実施計画書に従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、定期モニタリングが行われる。本試験におけるモニタリングは中央モニタリングのみとし、データセンターが集積される症例報告書の記入データに基づき行う。

モニタリングの項目

- 1) 集積達成状況
- 2) 適格性
- 3) 試験治療/終了状況
- 4) 重篤な有害事象
- 5) 有害事象
- 6) 実施計画書逸脱
- 7) その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

中央モニタリングは大阪大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科の太田有美が担当する。

2017年5月30日以降の対応を以下に追記します。

11.1. 提供元の機関の名称・研究責任者の氏名等

他施設の名称 (大阪大学内を除く共同研究機関)	研究責任者の 氏名	提供受ける試料・情 報の項目	取得の経緯
徳島大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	武田憲昭	当研究の被験者となった患者の性別、年齢、患側、エプリー法を行ったかDH法を行ったか、および行った回数、一週間後の頭位変換眼振の有無	当研究への参加の同意を得て情報を取得する。

- ⑤ 臨床試験の意義、目的、方法及び期間
- ⑥ 臨床試験者等の氏名及び職名
- ⑦ 臨床試験への参加により期待される利益、起こり得る危険、不快な状態、臨床試験終了後の対応
- ⑧ 臨床試験に参加しない場合の他の治療法
- ⑨ 臨床試験に関する資料の入手または閲覧
- ⑩ 個人情報の取り扱い、臨床試験結果を他の医療機関へ提供する可能性
- ⑪ 知的財産権の帰属
- ⑫ 臨床試験成果の公表
- ⑬ 臨床試験の資金源、起こり得る利害の衝突
- ⑭ 試料等の利用と保存
- ⑮ 臨床試験に関する問い合わせ、連絡先
- ⑯ 補償の有無

12.2 個人情報の保護

- ・臨床試験に関するデータを取り扱う際は、患者の個人情報保護に最大限の努力を払う。
- ・研究対象者のデータから氏名等の特定の個人を識別することができることとなる記述等を削り、代わりに新しく符号をつけて匿名化を行う。研究対象者とこの符号を結びつける対応表を作成し、個人情報管理者は外部の漏れないように厳重に保管する。
- ・対応表は、各施設の個人情報管理者が、施錠された書庫にて厳重に保管する。
- ・本臨床試験で得られたデータを当該医療機関外へ提供する際には、対応表は提供せず、データのみを提供する。
- ・学会や論文等で臨床試験成果を発表する場合も、個人を特定できる情報を明らかにすることは決して行なわない。

13 臨床試験費用

13.1 資金源および利益の衝突

本臨床試験は大阪大学耳鼻咽喉科頭頸部外科教室の資金提供を受けて実施するものである。本臨床試験に関して、起こり得る利害の衝突や開示すべき利益相反はない。

13.2 臨床試験に関する費用

本臨床試験期間中の治療にかかる医療費は、観察・検査も含めて通常の診療の範囲内であり、健康保険制度でまかなわれる。

14 健康被害に対する補償

本臨床試験の実施に伴い、健康被害が生じた場合、研究担当医師は速やかに適切な治療、その他必要な措置を講じる。ただし、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。

15 試料等の利用と保存

臨床試験で得られた解析結果は耳鼻咽喉科頭頸部外科にて厳重に保管する。臨床試験終了後の取り扱いについて、患者には将来他の研究に利用する可能性を告げ、その場合の使用について同意を得られるか確認する。

16 臨床試験成果の公表

本臨床試験の結果は、しかるべき学会に発表し、論文として報告する。学会発表および論文投稿に関しては、耳鼻咽喉科頭頸部外科教室により協議し、決定する。

17 研究組織

17.1 研究代表者

大阪大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教 佐藤 崇
〒565-0871 吹田市山田丘 2-2
TEL:06-6879-3951 FAX:06-6879-3959

17.2 臨床試験事務局

大阪大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
事務局責任者：今井貴夫
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2
TEL:06-6879-3951 FAX:06-6879-3959

17.3 実施医療機関及び研究責任者

大阪大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 研究責任者 今井貴夫
徳島大学医学部 耳鼻咽喉科 研究責任者 佐藤豪
新潟大学 耳鼻咽喉科 研究責任者 堀井新
大阪労災病院 耳鼻咽喉科 研究責任者 西池季隆
大阪府立急性期・総合医療センター 耳鼻咽喉科 研究責任者 宇野敦彦
市立吹田市民病院 耳鼻咽喉科 研究責任者 山戸章行

17.4 統計責任者

大学名 大阪大学大学院医学系研究科
所属 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
氏名 今井貴夫

所在地：〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 TEL:06-6879-3951

実施計画書の作成支援（統計的事項）、統計解析計画書の作成、データの解析・集計な

どの試験の統計的事項に関わる業務を行う。

17.5 データマネジメント責任者

大学名 大阪大学大学院医学系研究科

所属 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

氏名 太田有美

データベースが症例報告書の内容を正確に反映するように適正なデータ管理を行う。

17.6 個人情報管理者

大学名 大阪大学大学院医学系研究科

所属 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

氏名 太田有美

符号をつけて匿名化を行う研究対象者と符号を結び付ける対応表を作成し、管理する。

18 文献

良性発作性頭位めまい症の臨床統計. 宇野敦彦, 森脇計博, 加藤崇, 長井美樹, 坂田義治. 日耳鼻 104:9-16, 2001

頭位変換療法後のBPPVの経過について. 北島尚治, 鈴木衛, 堀口利之, 市村彰英, 小川恭生, 清水重敬, 竹之内剛. Equilibrium Res 63:28-33, 2004

良性発作性頭位めまい症診療ガイドライン (医師用). 日本めまい平衡医学会診断基準化委員会編. Equilibrium Res 68:218-225, 2009

Natural history of benign paroxysmal positional vertigo and efficacy of Epley and Lempert maneuvers. Sekine K, Imai T, Sato G, Ito M, Takeda N. Otolaryngol Head Neck Surg 135:529-533, 2006