

研究課題名

「リウマチ性疾患患者における B 型肝炎ウイルス再活性化の予防対策に関する実態調査」

研究責任者所属：総合研究センター 診療情報分析部

研究責任者名：今井 志乃ぶ

第 1 版 2015 年 11 月 20 日作成

第 2 版 2016 年 8 月 24 日

第 3 版 2016 年 12 月 2 日

第 4 版 2017 年 11 月 1 日

第 5 版 2017 年 12 月 1 日

第 5.1 版 2019 年 7 月 17 日

目次

- ① 研究の名称
- ② 研究の実施体制（研究機関の名称及び研究者等の氏名を含む。）
- ③ 研究の目的及び意義(当該研究の臨床的意義を明記)
- ④ 研究の方法及び期間（評価項目を具体的に明記）
- ⑤ 研究対象者の選定方針（選定基準、除外基準など）
- ⑥ 研究の変更、中止・中断、終了
- ⑦ 研究の科学的合理性の根
- ⑧ 統計的事項
- ⑨ インフォームド・コンセントを受ける手続等
- ⑩ 個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法を含む。）
- ⑪ 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
- ⑫ 試料・情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む。）の保管及び廃棄の方法
- ⑬ 研究機関の長への報告内容及び方法
- ⑭ 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- ⑮ 研究に関する情報公開の方法
- ⑯ 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
- ⑰ 研究対象者の費用負担、謝礼
- ⑱ 研究業務の委託
- ⑲ 資料・文献リスト

臨床研究計画書

① 研究の名称

リウマチ性疾患患者における B 型肝炎ウイルス再活性化の予防対策に関する実態調査

② 研究の実施体制（研究機関の名称及び研究者等の氏名を含む。）

研究責任者

（所属）国立病院機構本部 総合研究センター 診療情報分析部

（職名）客員研究員 （氏名）今井志乃ぶ

共同研究者

（所属）国立病院機構本部 総合研究センター 診療情報分析部

（職名）主席研究員 （氏名）堀口 裕正

（所属）長崎医療センター（職名）副院長（氏名）八橋 弘

（所属）福島県立医科大学（職名）医学部リウマチ膠原病内科学講座教授（氏名）右田 清志

（所属）明治薬科大学 （職名）教授 （氏名）赤沢 学

（所属）国立病院機構本部 総合研究センター 診療情報分析部

（職名）非常勤研究員 （氏名）山名 隼人

研究協力施設

国立病院機構長崎医療センター （責任者）臨床研究センター長 八橋 弘

国立病院機構別府医療センター （責任者）臨床研究部長 末永 康夫

国立病院機構九州医療センター （責任者）膠原病内科 宮村 知也

国立病院機構相模原病院 （責任者）リウマチ科医長 橋本 篤

③ 研究の目的及び意義(当該研究の臨床的意義を明記)

3-1.目的

リウマチ性疾患患者で免疫抑制療法を開始する患者において、B型肝炎感染の確認、予防投与の実施、再活性化の発現頻度について診療情報データベース、及び診療録を用いて評価する。

3-2.背景と意義

B型肝炎ウイルス（HBV）のキャリアもしくは既往感染例においては、免疫抑制・化学療法を施行することで HBV DNA 量が急激に増加し、致死的な重症肝炎を発症する場合がある（これを HBV 再活性化と呼ぶ）[1-2]。このような肝炎の場合、劇症化しやすく、症状が出現してから薬物治療を開始しても生命予後が不良である。そのため、リウマチ性疾患患者で免疫抑制療法を必要とする患者においては、免疫抑制療法を開始する前に B型肝炎の検査（HBs 抗原、HBc 抗体）の検査を行い、再活性化のリスクに応じて、核酸アナログ製剤（エンテカビル等）による予防投与もしくは定期的な HBV のモニタリング（HBV DNA 量、AST/ALT 検査）が必要とされている [3]。

一方、リウマチ性疾患患者で免疫抑制療法を必要とする患者は多いものの、実際には再活性化を起こす事例はほとんどなく、HBV 再活性化の対策をどの程度徹底するべきか、医療経済的

な側面から見直しが必要と考えられ始めている。どの程度ガイドラインを遵守してスクリーニング、モニタリング、予防投与が行われているか（コスト）、また、実際に HBV 再活性化が起こる可能性はどの程度なのか（リスク）を明らかにすることで、費用対効果（コスト・ベネフィット）の観点から、活性化対策の実情を把握すると共に、活性化対策のあり方を明らかにする必要性が高まってきている。

そこで本研究では、国立病院機構（以下、NHO と記す）の DPC を含む診療情報データ（MIA：診療情報分析システム並びに NCDA：診療情報集積基盤）を用いて、免疫抑制療法を施行するリウマチ性疾患患者において、再活性化の疑い症例がどの程度存在するのかを明らかにする。また、再活性化を予防するためのスクリーニングやモニタリングの実施状況を確認する。なお、検査と投薬の内容や実施時期を参考に、①B 型肝炎のキャリアもしくは既往感染のためエンテカビルの予防投与例、②de novo の B 型肝炎再活性化疑い例（DNA 量上昇のためエンテカビル等投与）、③モニタリング実施例の 3 群に分けて検討を行う。

④研究の方法及び期間（評価項目を具体的に明記）

4-1.研究の種類・デザイン

後向き観察研究（データベース及び診療録を用いた分析）

4-2.研究・調査項目

研究対象者について、下記の保険請求内容をデータベースより抽出する。

患者背景因子（年齢、性別、病名、診療月、診療科、診療情報提供料算定）

治療内容（リウマチ性疾患並びに関連疾患の診断、B 型肝炎検査*、免疫抑制療法**、核酸アナログ製剤***）

研究対象者について、下記の内容をカルテより抽出する。

臨床情報（B 型肝炎並びに関連疾患の既往、B 型肝炎検査*の結果、免疫抑制療法**の既往、核酸アナログ製剤***投与の既往、再活性化の有無、患者紹介時の情報）

*B 型肝炎検査（HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HBV-DNA、AST、ALT）

**免疫抑制療法（⑤【2】選択基準に記載。）

***核酸アナログ製剤（エンテカビル、テノホビル）

4-3.研究期間

臨床研究審査委員会承認日～西暦 2020 年 3 月 31 日

（調査対象期間：西暦 2011 年 4 月～2019 年 5 月）

4-4 主要、副次評価項目

① 主要評価項目：再活性化の疑い（DNA 高値で核酸アナログを予防投与）。

なお、該当症例のうち、検査回数や治療内容が大幅に変化した症例については、再活性化の有無を確認するためにカルテ調査の対象とする。

② 副次評価項目：B 型肝炎スクリーニング（免疫抑制療法開始前）の実施率

核酸アナログの予防投与（免疫抑制療法開始前と開始後）の実施率

モニタリング（HBV DNA、AST/ALT の頻度や期間）の実施率

なお、免疫抑制療法開始時をインデックス月として、開始前はインデックス月を含む6ヶ月間、開始後はインデックス月以降、投与終了12ヶ月間を調査対象の期間とする。また、予防対策（B型肝炎検査や核酸アナログ投与）を実施していないが、免疫抑制療法開始後にB型肝炎（急性・慢性）を発症した患者がいないか確認する。

⑤ 研究対象者の選定方針（選定基準、除外基準など）

【1】 研究対象患者

リウマチ性疾患のため免疫抑制療法を開始した患者（西暦2011年4月～2019年5月）

【2】 選択基準

- ① 免疫抑制作用を有する抗リウマチ薬（メトトレキサート、タクロリムス、レフルノミド、ミゾリピン、トファシチニブ、アザチオプリン）の投与、生物学的製剤（インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ、トシリズマブ、アバタセプト、セルトリズマブペゴル、ウスチキヌマブ、セクキヌマブ）の投与、リツキシマブの投与を開始した患者。いずれの投薬開始時点をインデックス月として、その6ヶ月前の診断、検査、予防投与の実施状況から選択、除外基準を判断する。追加投与の場合も別途インデックス月を設定するが、投与前期間は別途検討する。
- ② インデックス月にリウマチ性疾患の診断コード（ICD-10コード：M059、M060、M068、M069）がある患者。

【3】 除外基準

- ① 免疫抑制療法の開始6ヶ月以上前から肝機能障害の診断コード（ICD-10コード：K70-K77）がある患者
- ② 免疫抑制療法の開始6ヶ月以上前からウイルス肝炎（ICD-10コード：B15-B19）のため核酸アナログ製剤もしくはインターフェロン療法を行っている患者
- ③ 診断月を問わず、AIDSの診断コード（ICD-10コード：B20-B24）がある患者
その他、研究責任者が研究対象者として不適当と判断した患者

⑥ 研究の変更、中止・中断、終了

・研究計画の変更、中止・中断、終了などの場合は速やかに書面にて報告する。

⑦ 研究の科学的合理性の根拠

本研究の目的にあつては症例は少ないと考えられるので、データベースを用いて網羅的に抽出、データ収集を行う。なお、再活性化の疑いのある症例については、該当する医療機関、患者を同定したうえで、別途臨床研究計画書を作り、各施設の研究倫理審査の承認を得た上でカルテ調査を実施し、その妥当性について確認を行う。

⑧ 統計的事項

- ・ 目標症例数：5000 例

設定根拠：

国内のリウマチ性疾患の患者数は 70 万人、そのうち 1%が国立病院機構（143 病院）を受診すると仮定した場合、データベースには約 7 千人の患者が含まれる。調査対象期間（約 5 年間）において、リウマチ症状の進行に伴い、8 割の患者が免疫抑制療法（メトトレキサートや生物学的製剤の投与）を開始すると考えて症例数を算出した。

- ・ 統計解析の方法

リウマチ性疾患のため免疫抑制療法を開始する患者を解析対象患者（分母）とする。そのうち HBV DNA 検査を実施し、核酸アナログ（エンテカビル・テノホビル）を投与した患者の割合を求める（再活性化の疑い）。

また、開始時点より 6 ヶ月前以内に B 型肝炎のスクリーニング検査（HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HBe 抗原、HBe 抗体）を実施している割合、エンテカビル等の予防投与開始の割合（免疫抑制療法の開始前と開始後）、HBV DNA 検査を実施しているがエンテカビル等投与のない症例のうち DNA 検査と肝機能検査（AST/ALT）の実施頻度や期間を集計する。実態調査のため記述統計のみとする。

⑨ インフォームド・コンセントを受ける手続等

本研究は、新たに試料・情報を取得することではなく、既存情報のみを用いて実施する研究であるため、研究対象者から文書または口頭による同意は得ない。研究についての情報を研究対象者に公開（病院内に掲示又は病院ホームページへの掲載）し、研究が実施されることについて、研究対象者が拒否できる機会を保障する。

なお、公開する情報は、以下の内容を含むものとする。

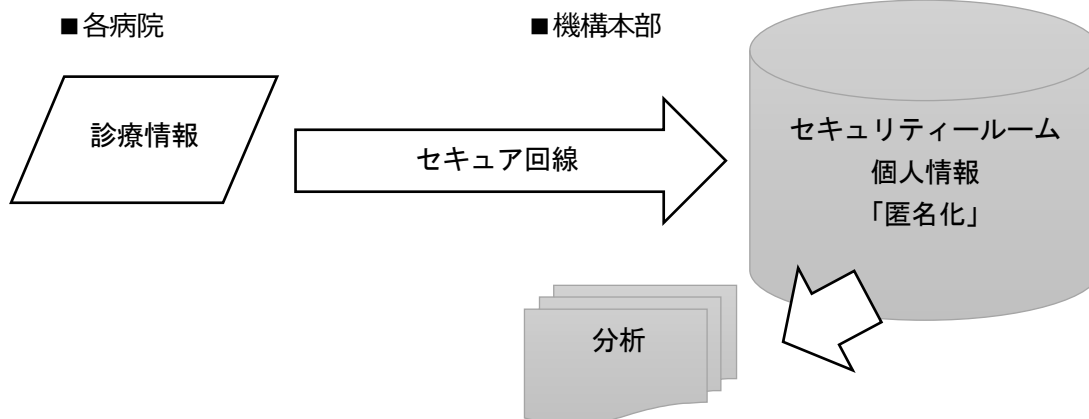
- 1) 研究の概要
- 2) 病院名及び研究責任者の氏名
- 3) 研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨（他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られる旨を含む。）並びにその入手・閲覧の方法
- 4) 個人情報の開示について研究対象者及びその関係者からの相談等への対応に関する情報
- 5) 試料・情報の利用を拒否できる旨

⑩ 個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法を含む。）

研究に携わる者は、個人情報の取扱いに関して、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、「個人情報の保護に関する法律」及び適用される法令、条例等を遵守する。調査により得られた情報を取扱う際は、研究対象者の秘密保護に十分配慮し、特定の個人を識別することができないよう、研究対象者に符号もしくは番号を付与する（連結可能匿名化）。データが保管されるサーバーは、国立病院機構本部内のセキュリティールームに設置することで、安全措置を講じる。解析は、診療情報分析部内で行い、必要となる安全対策を講じる。匿名化の方法については、本部研究者が指

定しているものではなく、各施設が提出した段階で研究者の関与なく自動で匿名化を実施するもので、診療情報分析部では個人が同定できない形式で収集・分析を実施する。

【データの流れ】



【匿名化の方法】

患者 ID（データ識別番号）の匿名化について

患者を識別するために患者 ID をデータに付与しているが、院内で使用している ID とは異なる ID とする。具体的には、加算方式（桁上がりあり、桁上がりなし）、チェックデジット方式などがある。

例) 加算方式（桁上がりなし）で匿名化キーが 0 9 8 7 6 5 4 3 2 1 の場合、

匿名化前：1 2 3 4 5 6 7 8 9 0

↓

匿名化後：1 1 1 1 1 1 1 1 1 1

また、本研究は観察研究であり、対象者の心身に侵襲を与えるような不利益は発生しない。対象となる個人には直接的な利益はないが、本研究を通して間接的に質の高い医療提供を還元することになる。本研究結果が公表される場合にも、研究対象者個人を特定できる情報を含まないこととする。また、本研究の目的以外に、本研究で得られた情報を利用しない。

⑪ 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

本研究に参加することによる研究対象者個人への直接的な利益は生じないと考えられる。研究の成果は、将来の B 型肝炎並びにリウマチ性疾患の治療法の進歩に有益となる可能性がある。

⑫ 試料・情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む。）の保管及び廃棄の方法

保管期間は、研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日又は研究結果の最終の公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間とする。

本研究のために抽出したデータ等の処理について、保管期間終了後に紙媒体に関してはシュレッダーで裁断し破棄する。その他媒体に関しては適切な方法で破棄する。

⑬ 研究機関の長への報告内容及び方法

以下の場合に文書にて所属長に報告する。

- 1) 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えられようと考えられるものを得た場合
- 2) 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
- 3) 研究を終了（中止）した場合
- 4) 研究の進捗状況（年に1回）

⑭ 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

本研究は、AMED「B型肝炎ウイルス再活性化に関与するウイルス・宿主要因の解明に基づく予防対策法の確立を目指す研究」の分担研究として実施する。

⑮ 研究に関する情報公開の方法

研究者は、本研究の成果を厚生労働科学研究の報告書（毎年度末）にまとめて発表する。また、関連学会（未定）や学術雑誌（未定）において発表を予定している。

⑯ 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

【医療行為及び医学研究の対象となる個人に理解を求める同意書を得る方法】

本研究は、既存の診療情報に係わる二次データを収集・集計し、解析して新たな知見を得る研究に該当し、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることは必要としないが、当該研究の目的を含む研究の実施について情報を公開することが必要になる。このため、本研究の実施、研究の意義、目的、方法、問い合わせなどの窓口の連絡先に関する情報を本部ホームページにて公開する。

【医療行為及び医学研究の対象となる個人に理解を得る方法】

上記において、当該研究の意義・目的・方法、研究機関名、患者に発生する利益・不利益、人権・プライバシーの保護、研究についての問い合わせ・連絡先を含めた文書を公開することにより、理解を得る。

⑰ 研究対象者の費用負担、謝礼

研究に参加することによる研究対象者の費用負担は発生しない。また、謝礼も発生しない。

⑱ 研究業務の委託

研究に関する業務の委託はない。

⑲ 資料・文献リスト

1. 持田智編 de novo B型肝炎 HBV再活性化予防のための基礎知識 医薬ジャーナル社

2. 坪内博仁 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策—厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告—) 肝臓 50(1):38-42, 2009.
3. 日本リウマチ学会 B 型肝炎ウイルス感染,リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言 (2011 年 10 月 17 日改訂) .
4. 厚生科学審議会疾病対策部会リウマチ・アレルギー対策委員会 リウマチ・アレルギー対策委員会報告書 (2011 年 8 月) .