

- ・ 症例取り扱いの決定
- ・ 進捗管理
- ・ 統計解析計画書の承認
- ・ 各種 SOP、マニュアルの承認
- ・ その他研究代表者が必要と認めた場合

◎産業医科大学 小児科学教室 白幡 聡

聖マリアンナ医科大学 横浜市西部病院 小児科 瀧 正志

札幌徳州会病院 小児科・血液科 岡 敏明

奈良県立医科大学 小児科学教室 嶋 緑倫

国立感染症研究所 血液・安全性研究部 種市 麻衣子

東京医科大学 臨床検査医学講座 福武 勝幸

静岡県立こども病院 血液腫瘍科 三間屋 純一

8.3. 厚生労働省研究班事務局

奈良県立医科大学小児科学教室

奈良県橿原市四条町 840 番地

TEL:0744-29-8881 FAX:0744-24-9222

8.4. Japan Hemophilia Inhibitor Study 研究事務局 (J-HIS 研究事務局)

(株)名古屋臨床薬理研究所

名古屋市千種区千種二丁目 22 番 8 号名古屋医工連携インキュベータ

TEL:052-733-7601 FAX:052-846-2888

8.5. Japan Hemophilia データセンター (JH データセンター)

- ・ 症例の登録並びに管理業務、データ固定を行う。
- ・ 臨床データの情報処理 (データ入力、症例一覧表等)
- ・ 臨床データの集計

(株)名古屋臨床薬理研究所

名古屋市千種区千種二丁目 22 番 8 号名古屋医工連携インキュベータ

TEL:052-733-7601 FAX:052-846-2888

よくお読み下さい

J-HIS (Japan Hemophilia Inhibitor Study)

「第Ⅷ因子、第Ⅸ因子製剤のインヒビター発生に関する研究」

患者・保護者の方へ

J-HIS1 『インヒビター発生患者の実態調査』 についてのご説明

(説明文書 および 同意書)

『インヒビター発生患者の実態調査』の参加についての説明文です。

内容についてわからないこと、お聞きになりたいことがありましたら、ご遠慮なくお申し出下さい。

この研究に参加していただける場合は、
最後のページの「同意書」にご自身でご署名下さい。

作成日 2008 年 月 日
版番号 _____

1. はじめに

血友病患者さんは、定期補充又は出血時の治療に、血液凝固因子製剤を使用しています。しかし、血友病患者さんの中には凝固因子を異物と認知し凝固因子の働きを妨げる抗体ができてしまうことがあります。この抗体を「インヒビター」と呼びます。インヒビターが発生すると、凝固因子製剤が効かなくなってしまうます。

インヒビターの発生要因については、患者さん関連の要素と治療的な要素があると考えられています。また、遺伝子組み換え製剤と人血漿由来製剤とでインヒビターの発生に差があるという報告がありますが、差は無いという報告もあり、未だ正確なデータは得られていません。

そこで、この研究では、同時に進行する下記の研究とともに、凝固因子製剤の分類毎でのインヒビターの発生率を検討し、今後の血友病治療・インヒビター保有血友病の治療に役立てたいと考えています。

「J-HIS1/U20 20歳未満血友病患者のインヒビター発生に関する後方視的研究」
「J-HIS2 新規血友病患者のデータベース構築によるコホート研究」

あなたには「J-HIS1 インヒビター発生患者の実態調査」にご協力頂きたいと思えます。この研究に参加をお願いするにあたって、以下の内容を十分に理解いただき、同意を得た上でご協力をいただきたいと思います。

2. 研究の目的

この研究は血液凝固因子製剤間でのインヒビター発生率を検討することを目的とし、インヒビター発生患者に共通する要素を探索する研究です。

これらの研究は、厚生労働省科学研究助成金により厚生労働省研究班が中心となって行っています。

3. 研究方法について

(1) 研究の対象となる患者さん

この研究では、以下の基準を満たす患者さんを対象としています。

1) 過去に一度でもインヒビターを発生したことがある血友病患者

2) 未成年の場合は、保護者に書面にて同意を得られた患者

(2) 研究の項目

研究への参加に同意いただいた場合には、出生時の状況、インヒビター発生までの凝固因子製剤の使用状況、そしてインヒビターの発生状況を調査いたします。

- 出生時の状況
- 投薬状況（使用製剤・使用量・使用期間・観血的手術等）
- 過去のインヒビター値、治療状況について

データは、あなたのデータであることが分からないように処理(匿名化)されたあと、データセンターに送られます。

4. この研究への参加予定人数

日本全国で約150人のインヒビター発生経験のある血友病患者さんに参加していただく予定です。

5. 予想される治療上の不利益について

この研究のために新たな投薬を受けることはありませんし、試験薬を注射することもありません。ですから、この研究に参加してあなたが治療上の不利益をこうむることはありません。

6. 研究への参加は、あなたの自由意思によるものです。

この研究に参加するかどうかはあなたの自由意思で決めていただきます。

たとえば、この研究に参加されない場合でも、治療上何ら支障はなく、従来の診療が継続されます。

また、この研究に参加することに同意した後でも、いつでも参加を取り消すことができます。その場合にあなたが不利な扱いを受けたり、不利益をこうむることはありません。

7. あなたの個人情報の保護について

この研究が手続き通り正しく行われたか、または、データベースに登録されたデータが正しいかを確認するために、この研究の関係者（データセンターの担当者、事務局および倫理審査委員会など）があなたのカルテなどを確認することがあります。しかし、あなたの個人に関する情報（住所、名前、電話番号、病状など）が第三者に漏れることは一切ありません。

8. 研究結果の公表について

この研究で得られた成績（使用製剤、検査結果、インヒビター発生の有無などの情報の一部）は、専門の学会や厚生労働省の報告書、学術雑誌等で公表される予定です。しかし、あなた個人に関する情報（住所、名前、電話番号、病状など）が公開されることは一切ありません。あなたのプライバシーは厳格に守られますのでご安心下さい。

9. 担当医師の氏名、職名、連絡先

この研究について何かわからないことや、心配なことがありましたら、遠慮なく担当医師にご相談下さい。

担当医師名： _____ 科・職名： _____

連絡先：Tel _____

同意書

_____病院
_____殿

J-HIS 1『インヒビター発生患者の実態調査』の実施に当たり、以下の項目について担当医師から、研究の目的及び方法等十分な口頭による説明を受け、同時に研究の説明文の交付を受け、その内容について、理解しましたので、本研究に参加することに同意します。なお、本研究への参加は、自分の自由意思に基づくものであることを申し添えます。

説明を受け理解した項目

1. 研究の目的
2. 研究の方法
3. 研究への参加者（被験者）にもたらされる利益及び不利益
4. 研究への参加は自由意思であること
5. 研究への参加に同意しない場合でも不利益を受けないこと
6. 研究への参加に同意した後でも随時これを撤回できること
7. 個人情報の保護に関すること
8. 研究成果の公表に関すること

説明日 20 年 月 日

説明者 署名又は記名・捺印 _____ 印

同意年月日 20 年 月 日

患者 住所 _____ 印
氏名 _____

[保護者の場合]

保護者 住所 _____ 印（続柄） _____
氏名 _____

注意① 病院名・院長名（又は責任者名）を下線部に記載して下さい。

注意② 同意取得後に、コピーを患者又は保護者に手渡して下さい。

注意③ 16歳以上20歳未満の患者については、保護者と患者本人から同意を取得して下さい。

SITE ID :

SUBJECT ID :

研究事務局記入欄

J-HIS 1 「インヒビター発症血友病患者の実態調査」

症例報告書

施設名

担当医師名

【調査票記入上のお願い】

1. 記入は、ペン又はボールペンを使用して下さい。
2. 記入方法：口には、チェック（✓）を記入して下さい。
記入不可能な項目には、未記入欄との判別のため、該当欄に斜線（/）を引いて下さい。
3. 訂正がある場合には、二重線（=）で訂正後、訂正印または署名し、新しい回答を記入して下さい。
4. 訂正箇所には、訂正年月日を記入して下さい。

インフォームド・コンセント

*現在の病型

- ¹ 血友病 A
- ² 血友病 B
- ³ インヒビター保有血友病 A
- ⁴ インヒビター保有血友病 B

*書面にて同意の取得はしましたか。

*研究参加には、書面での同意取得が必要です

¹ 同意取得 →次頁へ

⁰ 同意拒否 →最終頁に署名を行い、報告書を郵送して下さい。研究該当症例数の把握に使用させていただきます。

1.患者背景

*1-1. 患者イニシャル (姓・名)

*1-2. 性別

¹ 男 ⁰ 女

*1-3. 患者生年月

___ ___ ___ 年 ___ ___ 月

*1-4. 血友病の診断年月 (西暦で記載)

※不明な場合は、**を記入

___ ___ ___ 年 ___ ___ 月

*1-5. 凝固因子活性

第Ⅷ因子活性あるいは第Ⅸ因子活性

%

¹⁻⁷⁻²測定場所

¹ 自施設
外注ラボ: ²SRL ³BML ⁴MBC
⁸⁸ その他

1-6. 血液型

¹ A型 ² B型 ³ O型 ⁴ AB型
⁹⁹ 不明あるいは未検査

1-7. 人種

¹ 日本人 ⁸⁸ その他

2 合併症

*2-1. 血友病性関節症の合併

¹ あり

→₂₋₁₋₁ 【診断時期】 _____年__月又は__歳頃

⁰ なし

*2-2. 肝炎の合併

¹ B型肝炎 合併（既往を含む）

→₂₋₂₋₁ 【診断時期】 _____年__月又は__歳頃

² C型肝炎 合併（既往を含む）

→₂₋₂₋₂ 【診断時期】 _____年__月又は__歳頃

⁰ なし

*2-3. HIV の合併

¹ あり

→₂₋₃₋₁ 【診断時期】 _____年__月又は__歳頃

⁰ なし

*2-4. 血友病以外の出血性疾患の合併

¹ あり（既往を含む）

→₂₋₄₋₁ 【診断時期】 _____年__月又は__歳頃

【内容】 [_____]

⁰ なし

*2-5. 上記以外の重篤な疾患の合併

¹ あり

→₂₋₅₋₁ 【診断時期】 _____年__月又は__歳頃

【内容】 [_____]

⁰ なし

3. 出生歴について

*3-1. 分娩様式

¹ 経膣分娩

² 帝王切開

⁹⁹ 不明

*3-2. 栄養法

¹ 母乳

² 人工乳

³ 混合

⁹⁹ 不明

4 家族について

*4-1. 血友病の家族歴

- ¹ あり
⁰ なし >質問 4-2 4-3 回答不要
⁹⁹ 不明 >質問 4-2 4-3 回答不要

*4-2. 家族あるいは親戚の血友病患者のインヒビターの有無

- ¹ あり
⁰ なし >質問 4-3 回答不要
⁹⁹ 不明 >質問 4-3 回答不要

4-3. 家族あるいは親戚の血友病患者のインヒビターのタイプ

High* (ハイレスポnder) ⇒5BU/mL以上のことがあった
 Low** (ローレスポnder) ⇒常に5BU/mL未満

本人との関係	4-3-1 インヒビターのタイプ
	<input type="checkbox"/> ¹ High* <input type="checkbox"/> ⁰ Low** <input type="checkbox"/> ⁹⁹ 不明
	<input type="checkbox"/> ¹ High* <input type="checkbox"/> ⁰ Low** <input type="checkbox"/> ⁹⁹ 不明
	<input type="checkbox"/> ¹ High* <input type="checkbox"/> ⁰ Low** <input type="checkbox"/> ⁹⁹ 不明
	<input type="checkbox"/> ¹ High* <input type="checkbox"/> ⁰ Low** <input type="checkbox"/> ⁹⁹ 不明

5. 治療方法について

*5-1. 凝固因子製剤の初回投与年齢

____年__月 又は ____歳頃

*5-2. インヒビター発生までの治療方法

※一次定期補充：
 2歳前で、関節内出血発生時より定期補充を開始する。

※二次定期補充：
 2歳以降で、何度か関節内出血を繰り返してから定期補充を開始する。

※イベント時：
 出血を起こさないように事前に投与を行う
 (例) 遠足時・運動時

- ¹ 出血時治療
² 一次定期補充療法
 →⁵⁻²⁻¹ 開始日 ____年__月 又は ____歳頃
⁵⁻²⁻² 使用製剤名： _____
³ 二次定期補充療法
 →⁵⁻²⁻⁴ 開始日 ____年__月 又は ____歳頃
⁵⁻²⁻⁵ 使用製剤名： _____
⁴ 出血時+イベント時
⁸⁸ その他 (_____)
⁹⁹ 不明

6. 使用製剤について

*6-1. インヒビター発生までに
使用した経験のある凝固因子製剤

※複数選択可

- ¹ クロスエイト M
- ² コンファクト F
- ³ アドベイト
- ⁴ リコネイト
- ⁵ コージネイト FS・コージネイト FS バイオセット
- ³¹ クリオブリン TIM3(日本臓器)
- ³² コーエイト HS(バイエル薬品)
- ³³ コンコエイト HT(ミドリ十字)
- ³⁴ ハイクリオ HT(日本製薬)
- ³⁵ ヘマーテ P(ヘキストジャパン)
- ³⁶ ヘモフィル M(バクスター)

- ¹¹ ノバクト M
- ¹² クリスマシン M
- ¹³ PPSB
- ⁴¹ クリスマシン HT(ミドリ十字)
- ⁴² コーナイン HT(バイエル薬品)
- ⁴³ ノバクト F(化血研)
- ⁴⁴ PPSB-HT「ニチヤク」(日本製薬)
- ⁴⁵ プロプレックス ST(バクスター)
- ⁴⁶ ベノビール TIM4(日本臓器)

- ⁸⁸ その他[]
- ⁹⁹ 不明

*6-2. インヒビター発生直前の使用凝固因子製剤

--

7. インヒビター発生までの重篤出血・観血的手術の既往

*7-1. インヒビター発生までの
頭蓋内出血の有無

¹ あり

→₇₋₁₋₁ 発生時期 __ __ __ __ 年 __ __ 月 又は __ __ 歳頃
__ __ __ __ 年 __ __ 月 又は __ __ 歳頃

⁰ なし

⁹⁹ 不明

*7-2. インヒビター発生までの
その他の重篤な出血の有無

¹ あり

→₇₋₂₋₁ 発生時期 __ __ __ __ 年 __ __ 月 又は __ __ 歳頃

₇₋₂₋₂ 出血部位 _____

₇₋₂₋₁ 発生時期 __ __ __ __ 年 __ __ 月 又は __ __ 歳頃

₇₋₂₋₂ 出血部位 _____

⁰ なし

⁹⁹ 不明

*7-3. インヒビター発生までの
観血的手術の有無

¹ あり

₇₋₃₋₁ 【発生時期】 __ __ __ __ 年 __ __ 月 又は __ __ 歳頃

₇₋₃₋₂ 【手術内容】

⁰ なし

⁹⁹ 不明

8. インヒビターについて

※ 記入不可能な項目には***を記入して下さい

*8-1. インヒビター発生時の
インヒビター値・測定日

_____. ____BU/mL

8-1-1 【発生日】 ____年__月 又は ____歳頃

*8-2. インヒビター最高値

_____. ____BU/mL

8-2-1 【測定日】 ____年__月 又は ____歳頃

8-3. 直近のインヒビター値

_____. ____BU/mL 【8-3-1 測定日 ____年__月】

*8-4. 現在のインヒビター保有状況

¹ 保有 →質問 8-5 回答不要
² 消失

*8-5. 現在消失している場合は
消失時期・理由

消失確認日： ____年__月 又は ____歳頃

(消失理由) 8-5-1

¹ ITI の成功 ² 一過性 ⁹⁹ 不明
⁹⁸ その他 [_____]

9. 免疫寛容療法 (ITI) について

*9-1. ITI 実施の有無

¹ 過去に実施
→使用製剤名 [_____]
² 現在継続中
→使用製剤名 [_____] →終了
⁰ 未実施 →終了

*9-2. ITI は成功しましたか

¹ はい
⁰ いいえ
² 一度は成功したが、再発した。

次頁へ

再度、記載内容をご確認頂き、
訂正箇所には訂正印、訂正日をご記入の上、下記にご署名下さいますよう宜しくお願い致します。

*10-1. 施設名	
*10-2. 最終確認日	20 年 月 日
*10-3. 担当医師 署名	

ご協力ありがとうございました。
専用封筒にて研究事務局までご送付下さいますよう宜しくお願い申し上げます。

J-HIS (Japan Hemophilia Inhibitor Study)

「第Ⅷ因子、第Ⅸ因子製剤のインヒビター発生に関する研究」

J-HIS 1/U 20

「20歳未満血友病患者のインヒビター発生に関する後方視的研究」

実施計画書

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

代表研究者：奈良県立医科大学 小児科学教室 教授 吉岡章

はじめに

多くの血友病患者は、凝固因子補充を行った場合、投与製剤に対して免疫学的な反応は見られず、投与された凝固因子の活性を妨げることはない。しかし、10~30%の症例では、投与された凝固因子の活性を抑制する中和抗体が発生することが知られている。

潜在的な危険因子は、患者関連の要因(遺伝子異常・蛋白異常・応答免疫機構・人種など)と補充療法関連の要因(製剤の種類・投与方法・治療開始年齢)などが関与する。このうち後者に関しては、血友病 A のリコンビナント製剤投与群では、血漿由来製剤投与群に比べてインヒビターの発生頻度が高いとの報告もあり、医師はもちろん、患者や企業においても解決すべき重要な課題の一つである。しかし、わが国ではインヒビターに関する nation-wide なデータが十分ではなく、また、その基盤となる全国レベルでの前方視的な患者登録システムが構築されておらず、欧米はもちろんアジア諸国との比較検討も行えない状況にある。さらに、インヒビターの発生要因の分析や発生機序の解明はほとんど行われていない。

そこで、本研究班では、平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)をうけ、「日本における第 VIII 因子、第 IX 因子製剤のインヒビター発生要因に関する研究」の第一研究として、血漿由来製剤、リコンビナント製剤が発売された 1988 年以降に出生した血友病患者を対象に実態調査を行い日本における使用状況を把握した上で、得られたデータを基にインヒビター発生群と非発生群に分けて、背景因子特に投与された凝固因子製剤の種類を比較検討する。

また、第二研究として別途新規血友病患者を対象としたデータベース構築による前向きコホート研究を実施し、血友病治療における臨床研究の基盤を整備する。

目次

1. 研究の目的.....	37
2. 研究方法.....	37
2.1. 研究デザイン.....	37
2.2. 対象患者.....	37
2.3. 研究実施期間.....	37
2.4. 目標登録症例数.....	37
2.5. 調査方法.....	38
2.5.1 施設登録の手順.....	38
2.5.2 症例登録の手順.....	38
2.5.3 調査項目.....	38
3. 統計解析.....	38
4. 研究の倫理的実施.....	39
4.1. 倫理.....	39
4.2. 同意の取得.....	39
4.3. 個人情報保護.....	39
5. 記録の保管.....	39
6. 原資料.....	39
7. 使用する主な研究費.....	39
8. 研究実施体制.....	39
8.1. 研究代表者.....	39
8.2. 運営委員会.....	40
8.3. 厚生労働省研究班事務局.....	40
8.4. Japan Hemophilia Inhibitor Study 研究事務局(J-HIS 研究事務局).....	40
8.5. Japan Hemophilia データセンター (JH データセンター).....	40

1. 研究の目的

本研究では、J-HIS1の付随研究として、リコンビナント製剤が発売された1988年以降の治療歴を調査できる主要血友病施設を選定し、20歳以下の血友病患者を対象として、凝固因子製剤の投与開始後2年間のインヒビターの発生状況、凝固因子製剤の使用状況を更に詳細に調査する事により、インヒビター発生要因、特に使用凝固因子製剤の種類におけるインヒビター発生の比較検討を行う。

2. 研究方法

2.1. 研究デザイン

- ・ 主要血友病診療施設における20歳未満血友病患者を対象とした、横断研究
- ・ 背景因子とくに投与された凝固因子製剤の種類を比較する研究

(J-HIS1とJ-HIS/U20の対象患者のイメージ図)

	血友病患者	インヒビター発生血友病患者
20歳		A
1歳	C	B

※二重線枠部分 (A+B)・・・J-HIS1 対象患者 (インヒビター発生血友病患者)

※色付け部分 (B+C)・・・J-HIS1/U20 対象患者

調査項目は、J-HIS1・U/20とも共通のため、共有の症例報告書を用いるものとする。

2.2. 対象患者

【選択基準】

- ① 1988年1月1日から2006年12月31日までに出生した先天性血友病患者
- ② 凝固因子製剤の初回投与から2年間の製剤投与歴が把握できる
- ③ 凝固因子製剤の初回投与から2年間のインヒビターの有無が確認できる
- ④ 保護者から文書による同意を得ていること
- ⑤ 16歳以上の患者については、本人からも文書による同意を得ていること

2.3. 研究実施期間

本研究の調査は2008年1月1日から2009年10月31日までとする。

2.4. 目標登録症例数

本研究の目標登録症例数は300例とする。

なお、研究期間中は、300例に達した場合でも、登録を行う事とする。

2.5. 調査方法

2.5.1 施設登録の手順

- ① 各施設は、施設登録票（ホームページ掲載）を J-HIS 研究事務局宛に FAX し、施設登録を行う。施設倫理委員会の承認を必要とする施設では、承認書も施設登録票とともに送付する。
- ② 施設登録が実施された施設には、J-HIS 研究事務局から SiteID が発行され、症例ファイル（調査表）が配布される。

2.5.2 症例登録の手順

- ① 研究担当医師は、患者又は保護者に同意説明文書と口頭で、この研究についての目的と参加の重要性を説明する。この研究への参加を検討するに十分な時間を与えるとともに患者又は保護者からの全ての質問に対し十分に理解できるように回答する。
- ② 保護者が内容を十分に理解したことを確認した後、保護者の自由意思による研究参加の同意を文書により取得する。
※16 歳以上の患者については、本人からも文書にて同意を得ていること
- ③ 調査票を正確に記入し、J-HIS 研究事務局宛に郵送する。
- ④ J-HIS 研究事務局からの受領書の発行により、調査終了とする。

2.5.3 調査項目

本研究では、下記の内容について、調査を実施する。

- 【患者背景】 イニシャル・性別・生年月・診断年月・凝固因子活性・測定場所・血液型・人種
- 【合併症】 血友病関節症・B 型肝炎・C 型肝炎・HIV の合併・既往出血性疾患の合併・重篤な疾患の合併
- 【分娩状況】 分娩様式・栄養法
- 【家族歴】 血友病，インヒビターの家族歴・インヒビターのタイプ
- 【治療方法】 初回投与年齢・止血治療の方法
- 【凝固因子製剤】 凝固因子製剤の初回投与後 2 年間の使用凝固因子製剤名・投与・実投与日数
- 【初回投与後 2 年間の重篤出血・観血的手術の既往】 発生時期・出血部位
- 【インヒビターの有無】 発生例については、発生時のインヒビター値・測定日・インヒビターの最高値・直近のインヒビター値・免疫寛容療法実施の有無・現在のインヒビター保有状況・消失理由

3. 統計解析

研究期間終了後、統計解析を行う。