

とが期待される。

E. 結論

「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」実施計画書の作成、研究体制を確立した。

【成果物】(別掲)

- ・実施計画書
- ・同意説明文書
- ・症例報告書

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 瀧 正志：血友病．小児科診療ガイドラインー最新の治療方針ー．総合医学社，東京，226-229，2007
- 2) Tatsunami S, Taki M, Kuwabara R, Mimaya J, Shirahata A: Tracing patients with lipodystrophy on the bubble chart of antiretroviral drug usage resulted from cathgorical principal component analysis. 56th Session of the ISI 2007, 4 pages in CD Rom, 2007

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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 2

「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」

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、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、凝固因子の活性を抑えるほどの強い免疫応答、すなわち中和抗体の発生することがわかっている。

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)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、患者や企業にも動揺が拡がっており、早急に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「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」を実施する。他方、本第二研究として「新規血友病患者のデータベースの構築によるコホート研究」を行うことで、日本でのインヒビター発生に関する補充療法関連の要因、特に、リコンビナント製剤と血漿由来製剤でのインヒビター発生の影響についての解明を行うための臨床研究基盤の構築を行う。

本研究では2007年1月1日以降に出生した血友病患者がJapan Hemophilia inhibitor Study2 (J-HIS2)に登録できる。全ての患者は凝固因子製剤の初回投与からの累積投与日数 (ED: Exposure Days) 又は1年に1回を基準としてデータを集積していく。

目次

1. 研究の目的.....	63
2. 研究方法.....	63
2.1. 研究デザイン.....	63
2.2. 対象患者.....	63
2.3. 研究実施期間.....	63
2.4. 登録症例数.....	63
2.5. 調査方法.....	63
2.5.1 施設登録の手順.....	63
2.5.2 症例登録の手順.....	64
2.5.3 追跡調査の手順.....	64
2.5.4 調査項目.....	64
2.5.5 検査項目.....	67
2.5.6 研究スケジュール表.....	67
3. 中止の基準.....	68
3.1. 中止の基準.....	68
3.2. 中止の手順.....	68
4. 統計解析.....	68
5. 研究の倫理的実施.....	68
5.1. 倫理.....	68
5.2. 同意の取得.....	68
5.3. 個人情報保護.....	68
6. 記録の保管.....	69
7. 原資料.....	69
8. 診療費用.....	69
9. 使用する主な研究費.....	69
10. 研究実施体制.....	69
10.1. 研究代表者.....	69
10.2. 運営委員会.....	69

10.3.	厚生労働省研究班事務局.....	70
10.4.	Japan Hemophilia Inhibitor Study 研究事務局(J-HIS 研究事務局).....	70
10.5.	Japan Hemophilia データセンター (JH データセンター)	70

1. 研究の目的

本研究の目的は、新規血友病患者を長期的に前向きに調査することで、インヒビター発生のリスク要因を解析する。また、血友病患者の登録をデータベース化することで、今後の血友病研究における基盤整備を図る。

2. 研究方法

2.1. 研究デザイン

新規発生血友病患者を対象としたコホート研究

2.2. 対象患者

【選択基準】

- ① 2007年1月1日以降に出生した先天性血友病患者
- ② 保護者から文書による同意を得ていること

※ 先天性血友病は遺伝性疾患であり、保護者の同意を取得することとする。

※ 未同意の症例については、未同意症例として人数の把握のみ行う。

2.3. 研究実施期間

本研究の調査は2008年1月1日より～2027年12月31日までの20年間とする。

追跡期間：血友病診断後、10年間

2.4. 登録症例数

本研究の登録症例数は約2000例とする。

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、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保護者からの全ての質問に対し、保護者が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。
- ③ 保護者には詳細な記録が可能な「輸注記録簿」を手渡し、正確に輸注記録を記載するよう指導する。また、ワクチン接種記録についても、母子手帳から正確に転記するよう指導する。なお、母子手帳のコピーの提出も可とする。
- ④ 新規血友病患者登録書（様式 1）を J-HIS 研究事務局宛に郵送する。
- ⑤ J-HIS 研究事務局からの受領書の発行により、登録終了とする。

2.5.3 追跡調査の手順

- ① 来院ごとに、輸注記録簿・ワクチン接種状況等を確認し、記載書類については病院控として各施設で保管する。
- ② 研究担当医師は、25ED・50ED・75ED 到達時又は 1 年に 1 回のいずれか早い方、75ED 以降は 1 年間に 1 回、追跡報告書（様式 2）を郵送にて J-HIS 研究事務局に提出する。なお、インヒビター発生症例については、様式 3 もあわせて提出する。
- ③ JH データセンターにて、記入漏れ、クエリー（データの不整合）を確認した場合は、DCF（問い合わせシート）を発行して対応する。
- ④ 患者は通知があるまで J-HIS 2 への参加を継続する。患者はいつでもどのような理由でも研究への参加をとりやめることができる。

2.5.4 調査項目

本研究では、全ての患者から以下の情報を収集する。

■血友病患者診断時（様式 1）

- | | |
|------------|--|
| 【患者背景】 | イニシャル・性別・生年月・診断年月・診断の契機・
凝固因子活性・測定場所・血液型・人種・遺伝子変異 |
| 【合併症】 | 出血性疾患の合併・重篤な疾患の合併 |
| 【分娩状況について】 | 分娩様式・在胎週数・生後 1 週間以内の頭蓋内出血、異常出血・
栄養法 |

【家族歴】 血友病家族歴・インヒビターの有無・インヒビターのタイプ
【治療状況について】 止血治療の方法・治療薬

■追跡報告（様式2）

1年間の凝固因子製剤投与回数が25回を超える場合：25ED・50ED・75ED 到達時

1年間の投与回数が25EDを越えない場合：1年に1回

但し、インヒビター保有血友病症例においては、新規発症報告後1年に1回報告する

【治療状況】 止血治療の方法・治療薬・投与記録（投与日・投与目的・
製剤名・投与量）・入院を要した出血記録・
観血的処置について・在宅自己注射の有無

【免疫系への影響】 感染症への罹患（発症日・疾患名）・アレルギーの有無・
ワクチン接種（疾患名・接種日）

【カテーテルについて】 挿入日・種類・挿入理由・取り出し日・取り出し理由
・再挿入の有無

【インヒビターの発生について】 インヒビター測定状況・インヒビター発生の有無・施
設でのカットオフ値・測定場所・測定方法・

★インヒビター症例のみ（様式3）

【新規発生】 発生日・発生時のインヒビター値・発生直前の治療薬

【再発について】 再発日・再発時のインヒビター値・発生直前の治療薬

【インヒビターについて】 インヒビター値・最高値・出血時の治療薬・治療方法・使用
製剤・インヒビターの消失・消失理由・回収率・半減期*

EDの定義

1 ED（暴露1日）とは、第VIII因子又は第XI因子製剤投与実数1日と定義する。
つまり、25EDとは、累積投与日数が25日であることを意味する。

（例）

1月15日 AM9:00に500単位・PM2:00に500単位→暴露1日

1月16日 PM9:00～翌日AM3:00まで持続輸注→暴露2日

インヒビター消失の定義

以下を満たす場合をインヒビター消失とする。

インヒビター値：陰性

回収率：66%以上

インヒビター再発の定義

以下のいずれかを満たす場合をインヒビター再発とする。

インヒビター値：陽性

回収率：66%未満

調査スケジュール

様式名	診断時	1年毎又は			1年毎
		25ED 到達時	50ED 到達時	75ED 到達時	
様式1 新規血友病患者登録書 (ベースライン評価)	◎				
様式2 追跡調査報告書		◎	◎	◎	◎
様式3 インヒビター症例 追跡調査報告書		○*	○*	○*	○*

*はインヒビター症例の場合のみ、提出する。

2.5.5 検査項目

インヒビターの発生を確認するため、下記スケジュールに従い検査を実施する。

測定実施場所は、こだわらない。

項 目：インヒビター値（Bethesda 法 又は Nijmegen 変法）

測定頻度：0～75ED 期間→最低3ヶ月に1回

75ED 以降→最低1年に1回

インヒビター発生後→1～6ヶ月に1回（ITI実施時は1ヶ月に1回）

項 目：回収率

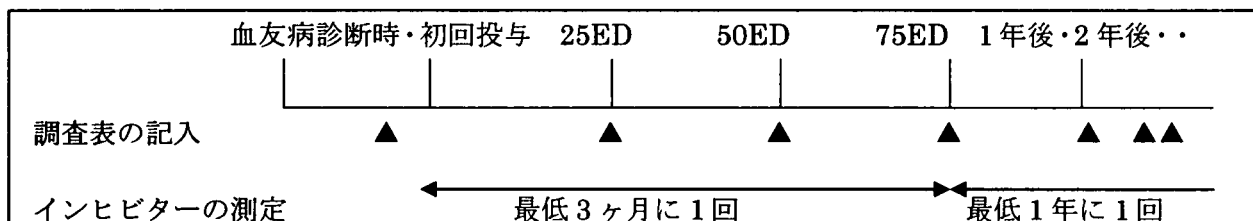
測定時期：・インヒビター陰性化確認時

・インヒビター消失後3年間は1年に1回

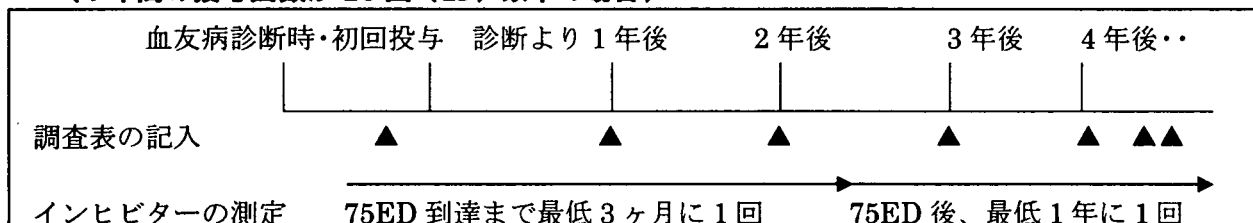
【測定方法】72時間のウォッシュアウト期間をあげ、凝固因子製剤を投与。投与前と15-30分後の因子活性を測定する。

2.5.6 研究スケジュール表

（1年間の投与回数が25回（ED）を超える場合）



（1年間の投与回数が25回（ED）以下の場合）



3. 中止の基準

3.1. 中止の基準

- ① 患者又は患者の保護者から中止の申し出があった場合
- ② 研究途中で転院のため研究継続が不可能となった場合
- ③ その他研究担当医師が研究の継続を不可能と判断した場合

3.2. 中止の手順

- ① 患者が長期にわたり来院しない場合は、研究担当医師が電話又は手紙等で現状の確認を行う。その結果、転院している場合には、転院先を把握するとともに、転院先での研究継続の有無を確認する。
- ② 患者と連絡が取れない場合には、最終来院日より2年経過後に研究中止と判断する。

4. 統計解析

年に1度基本的統計解析を行う。

5. 研究の倫理的実施

5.1. 倫理

研究はヘルシンキ宣言、疫学研究に関する倫理指針(平成16年12月28日 文部科学省・厚生労働省)に従って実施する。そのため、同指針に従い、奈良県立医科大学臨床研究審査委員会の審査承認を得る。また、各施設での倫理委員会の承認が必要な場合は、各施設にて取得する。

5.2. 同意の取得

研究担当医師は、患者の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の保護者からの全ての質問に対し、患者の保護者が十分に理解できるように回答する。患者の保護者が内容を十分に理解したことを確認した後、患者の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。

5.3. 個人情報の保護

他人に被験者を特定できるような個人情報は一切収集しない。データは被験者を特定できないように、Subject ID により管理される。各施設は個人情報保護管理責任者が指名され、管理責任者の管理の下、Subject ID と患者氏名・カルテ番号の判別が可能な対応表を作成し、保管する。(連結可能匿名化)

6. 記録の保管

研究分担医師は、研究の終了又は中止の後に、通知があるまで、研究に関する文書を各施設にて保管する。

7. 原資料

調査表を原データとし、永久に保存する。

8. 診療費用

本研究の検査費、薬剤費は日常診療の範囲内であることから保険診療とする。

9. 使用する主な研究費

「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）」

10. 研究実施体制

10.1. 研究代表者

研究の運営に責任を持ち、研究を円滑に進めるため、以下の業務を行う

- ・ 実施計画書の内容の細目について、多施設間で一貫性を維持するための承認
- ・ 研究中に生じた実施計画書の解釈上の疑義の調整
- ・ 実施計画書・症例報告書の見本の作成及び改定に関する助言
- ・ 集積されたデータの確認

奈良県立医科大学 小児科学教室 吉岡章

10.2. 運営委員会

運営委員会は、研究代表者の要請に基づき、以下の業務を行う。

- ・ 実施計画書、症例報告書、同意・説明文書等の最終決定及び改定の決定
- ・ 研究継続・中止の最終決定
- ・ 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

◎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
産業医科大学 小児科学教室 白幡 聡
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

10.3. 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

10.4. 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

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

- ・ 研究代表者の指示のもとに、症例の登録業務、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」

保護者の方へ

J-HIS 2 『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』
についてのご説明

(説明文書 および 同意書)

『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』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

あなたのお子さんは、血友病による出血コントロールのため、凝固因子製剤を使用することとなります。しかし、お子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います。

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。この研究では、凝固因子製剤の種類により発生が異なるかどうか検討することを焦点にあて、血友病患者さんのデータを集めて、データベースを作り、製剤の投与記録を分析することで、インヒビター発生の実態、インヒビター発生要因の解明に役立てようと考えています。

この研究に参加をお願いするにあたって、内容を十分に理解していただき、保護者の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2007年以降に出生した新規血友病の患者さん（20年間にわたり2000人）に協力いただいてデータベースをつくり、インヒビター発生の実態を分析して、インヒビター発生要因の検討、今後の血友病・インヒビター保有血友病の治療に役立てることを目的としています。この研究は、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) 2007年1月1日以降に出生した、血友病A又は血友病B患者
- 2) 保護者に書面にて同意を得られた患者

(2) 研究の項目と研究スケジュール

研究への参加に同意いただいた場合には、出生時の状況、免疫情報や使用製剤、治療の状況をあなたのお子さんの基本情報として登録します。そして、凝固因子製剤の累積投与25日目・50日目・75日目に到達時又は1年のいずれか早い方、それ以降は1年に1回10年間にわたって、下記情報を登録していきます。

また、研究期間中、インヒビターの発生を確認するため、凝固因子製剤の累積投

与75日到達までは、最低3ヶ月に1回・75日到達以降は最低6ヶ月に1回インヒビター値の測定を実施致します。

なお、インヒビター発生後は、1～6ヶ月に1回（ITI実施中は1ヶ月に1回）インヒビターの測定を実施致します。

- 治療方法
- 投薬状況（使用製剤名・使用量・使用期間・観血的手術等の記録）
- ワクチン接種の状況（接種日）
- 感染症への罹患状況
- アレルギーの発生状況
- カテーテルについて（設置日・設置理由・種類・取り出し日・取り出し理由）
- インヒビター値
- 凝固因子製剤投与時の回収率

データは、あなたのお子さん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データベースに登録されます。

4. 研究への参加予定期間

研究全体の期間は、研究開始から約20年間です。登録されますと、血友病診断から10年間追跡調査を実施します。

5. この研究への参加予定人数

日本全国で約2,000人の患者さんに参加していただく予定です。

6. 予想される治療上の不利益や治療費の負担について

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はありません。ですから、この研究に参加してあなたのお子さんが治療上の不利益をこうむることはありません。また、収集するデータは、通常の血友病診療で必要な検査項目ですので、あなたのお子さんが普段の診療で支払っている費用よりも負担が増えることはありません。

7. あなたに守っていただきたいこと

もしあなたのお子さんがこの研究に参加していただけるのであれば、次のことを守ってください。

- 1) この研究で行う検査については、担当医師の指示に従ってください。
- 2) 研究期間中に転院する場合は、担当医師に必ず連絡して下さい。

8. 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、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や、研究が開始されてからでも、いつでも参加を取り消すことができます。その場合にあなたのお子さんが不利な扱いを受けることや、不利益をこうむることはありません。

ただし、参加を取り消されるまでに投薬した製剤記録・検査記録については、研究成績の一部として使用させていただきます。

9. あなたのお子さん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）があなたのお子さんのカルテなどを確認することがあります。しかし、あなたのお子さん個人に関する情報（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。

10. 研究結果の公表・データの利用について

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、あなたのお子さん個人に関する情報（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。あなたのお子さんのプライバシーは厳格に守られますのでご安心下さい。

また、集められたデータは、今後の血友病治療研究において、この研究の運営委員会がデータ利用は妥当であると判断した場合は、利用させていただきます。

11. 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-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』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
9. 費用負担に関すること
10. 研究期間中、守らなくてはならないこと

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（協力者）氏名 _____ 印

代諾者 住所 _____
氏名 _____ 印（続柄） _____

- 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、コピーを患者の親又は保護者に手渡して下さい。

SITE ID :
SUBJECT ID :

研究事務局記入欄

J-HIS 2 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

新規血友病患者登録書（様式 1）

【血友病の診断時】

【報告書記入上のお願い】

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。

*は必須項目です。

インフォームド・コンセント

*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。

*は必須項目です。

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

20 年 月

*1-4. 血友病の診断年月

20 年 月

*1-5. 診断の契機

¹ 家族歴 ² 出血 ⁹⁹ 不明 ⁸⁸ その他

*1-6. 凝固因子活性

注意)凝固因子製剤、輸血を行った場合は最低 5 日間の間隔をあけてください

第Ⅷ因子活性あるいは第Ⅸ因子活性

. % [測定日: 20 年 月]

1-6-2 測定場所

¹ 自施設

外注ラボ: ² SRL ³ BML ⁴ MBC

⁸⁸ その他

1-7. 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

1-8. 人種

¹ 日本人

⁰ その他

*1-9. 遺伝子変異

¹ 検査済

⁰ 未検査

⁹⁹ 不明