

免疫抑制薬投与中の関節リウマチ・結合織疾患患者様における

B型肝炎ウイルス再活性化に関する観察研究参加のお願い

B型肝炎ウイルス（HBV）は、免疫抑制薬投与中に再活性化して重症肝炎を起こすことが知られています。対策としてHBVキャリアー、あるいは感染歴があり免疫抑制治療を行う関節リウマチ・結合織疾患患者様においては、定期的にウイルス量の測定を行うことが推奨されています。

当院では、全国の赤十字病院リウマチ診療施設の専門医による「関節リウマチ・結合織疾患患者のHBV再活性化に関する観察研究」に参加しております。これは、該当する患者様においてHBVウイルス量や抗体価と投与薬剤や関節リウマチの活動性に関する情報を定期的に、研究事務局に約5年間報告して解析するというものです。実施にあたっては、全ての患者様の情報は匿名化され、個人情報には厳重に保護されます。関節リウマチや結合織疾患の治療における副作用の頻度や実態解明のために、意義の深い研究ですので、患者様のご理解とご協力をお願いいたします。なお、この研究に関してご不明の点があれば、主治医あるいは他の担当スタッフに遠慮なくお尋ねください。

福井赤十字病院 整形外科

患者さん向け研究計画説明書

研究課題名

関節リウマチおよび結合織疾患患者の B 型肝炎ウイルス再活性化に関する観察研究

1. 研究の背景と必要性

B 型肝炎ウイルス (HBV) 既感染の患者さんにおいて、強力な免疫抑制療法より HBV 再活性化、重症肝炎をきたすことが注目されています。メトトレキサート (MTX) などの免疫抑制剤や生物学的製剤投与中の関節リウマチ (RA) や中等量以上の副腎皮質ステロイド投与中の結合織疾患の患者さんでも HBV 再活性化の報告があるため、日本リウマチ学会から日本肝臓病学会が策定したガイドラインに則り、厳重な患者管理を行うよう指導がなされています。しかし、RA および他の結合織疾患患者さんにおける HBV 再活性化の報告は本邦では少数であり、その頻度やリスク因子などはほとんど知られていません。一方で、現在のガイドラインによる経過観察を RA で免疫抑制療法を行っている全ての患者に行うことは、検査費用・治療費用ともに高額であり、患者さんの負担も少なくありません。

RA 患者さんにおける HBV 再活性化の実態を臨床現場から収集し、多施設共同研究によりその詳細を明らかにすることは、RA における HBV 再活性化のリスクを最少化するとともに、患者個人および国民医療費を軽減することにも寄与するものと考えられます。

2. 研究の目的

本研究では免疫抑制剤および生物学的製剤使用中の RA 患者について B 型肝炎ウイルス既感染者からの再活性化の頻度とリスク因子を求め、スクリーニングや追跡方法について提言することとします。

3. 実施施設

全国の赤十字病院のうち関節リウマチの専門科において専門医が診療を行っている下記の医療機関

で実施します。研究代表者は下記のとおりです。

猪熊茂子 (日本赤十字社医療センター アレルギー・リウマチ科)

羽生忠正 (長岡赤十字病院 整形外科)

金物壽久 (長野赤十字病院 整形外科)

河村誠一 (大分赤十字病院 整形外科)

半田祐一 (さいたま赤十字病院 第一膠原病・腎内科)

宮田昌之 (福島赤十字病院 糖尿病・代謝内科)

中島宗敏（長崎赤十字病院 リウマチ・膠原病内科）
西岡孝（高松赤十字病院 整形外科）
内田理・有井薫（高知赤十字病院 整形外科・第四内科）
水木伸一（松山赤十字病院 リウマチ科）
佐久間克彦（熊本赤十字病院 整形外科）
大坪秀雄（鹿児島赤十字病院 リウマチ科）
澤部琢哉（広島赤十字病院 リウマチ科）
高木治樹・北折俊之（福井赤十字病院 整形外科）
山崎隆仁（京都第二赤十字病院 整形外科）
萩山裕之（横浜市立みなと赤十字病院 膠原病リウマチ内科）
村上孝作（大阪赤十字病院 リウマチ膠原病内科）
漆谷義徳（松江赤十字病院 膠原病・腎臓内科）
小山芳伸（岡山赤十字病院 膠原病・リウマチ内科）
事務局：福田亙・尾本篤志（京都第一赤十字病院 リウマチ膠原病センター）

4. 対象患者

上記実施施設および関連医療施設においてプレドニゾロン換算 5.0mg 以上の副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤（メトトレキサート、タクロリムス、レフレノミドおよびそれに相当する薬剤）生物学的製剤（インフリキシマブ INF、エタネルセプト ETN、アダリムマブ ADR、トシリズマブ TCZ、アバタセプト ABT、ゴリムマブ GLM およびそれに相当する薬剤）を投与された関節リウマチおよび他の結合織疾患患者さんのうち HB_s 抗原陽性、または HB_s 抗原陰性で HB_s または HB_c 抗体陽性の 18 歳以上の患者さんを登録対象とします。関節リウマチおよび結合織疾患治療以外を目的とした場合や本研究への参加を拒否した患者さんは除かれます。

5. 研究の種類と方法

（1） 研究の種類

観察研究

（2） 研究の方法

<同意取得の方法>

本研究は通常の診療で既に判明している情報のみを収集し、かつ対象患者集団への十分な周知を行うことで、「疫学研究に関する倫理指針」に基づき文書での同意取得を省略します。十分な周知の方法として、以下の事項を実施します。これらの措置は研究期間中継続します。

- ① 参加医療施設における本研究実施に関するポスター掲示（別紙1）・患者向け研究計画説明書（本文書）の開示をおこなう。
- ② 研究事務局への問い合わせ窓口を設置する。

<データ収集の方法>

1年に1度11月に過去1年間のデータを、新規患者と追跡患者に分けて匿名化したデータをパスワード管理されたエクセル（マイクロソフト）のフォーマットに入力して、郵送または電子メールに添付して送付します。入力が困難な場合には、調査票に記入したの上で事務局に郵送することもあります。

(1) 新規患者登録

初年度は、該当薬剤投与中の全ての関節リウマチおよび結合織疾患患者、2年目からは前年登録時以降に対象となった患者に関して、後述に定めた項目を入力の上登録を行います。

(2) 追跡登録

すでに新規登録されている患者に関しても、定められた項目を入力して登録を行う

(3) 予定登録症例数

1000例

(4) 予定登録期間

2012年11月 ～ 2014年11月

(5) 観察期間

2012年11月 ～ 2017年11月

6. 観察項目

【RA患者さん用】

- ① 初期項目：HCV抗体価、HBs抗原陽性者ではその力価、HBs抗体、HBe抗原・抗体、HBc抗体力価。HBs抗原陰性者についてHBs抗体、HBc抗体（CLIA法）力価
- ② 患者基本情報：性、生年月日、発症時期、合併症、抗CCP抗体
- ③ 肝炎関連項目：HBV-DNA定量（RT-PCR）*、過去6カ月間のAST/ALTの最高値
- ④ 免疫学的指標：血清IgG値、リンパ球（絶対数）
- ⑤ 疾患活動性指標：ESR, CRP, PtVAS, PhVAS、リウマチ因子（RF）、疼痛関節数、腫脹関節数
- ⑥ 治療情報：ステロイド量、MTX量、生物学的製剤の種類、他の免疫抑制剤の投与量

【その他の結合織疾患さん患者】

- ① ①-④：RAと同じ
- ① 疾患活動性指標：ESR, CRP、マーカー抗体価、主治医による疾患活動性評価（10段階）
- ② 治療情報：ステロイド量、免疫抑制剤投与量

② -⑥は少なくとも 6 か月以内に得られた直近のデータであることとする。

【新規登録時】

入力年月日、医療機関・診療科名、施設毎の患者識別番号（1 患者 1 識別番号）、上記①-⑥の全てのデータ

【追跡データ収集時】

入力年月日、治療変更の有無（⇒無の場合は⑥は不要）、③（DNA 定量は 1 年間分すべて）と HB s 抗体定量（非必須、3—4 カ月に 1 度）、④、⑤、治療内容に変更があれば⑥も記載。

【脱落・調査の終了】

免疫抑制薬の治療終了・転医・死亡などによる脱落はその時点で調査を終了します。HBV 再活性化またはそれに準ずる状態となったが、肝炎を発症しなかった場合は、本調査を続行します。HBV 再活性化後に重症肝炎を発症した場合、本調査を終了しますが、引き続き 2 次調査（下記）に入ります。

【肝炎発症による 2 次調査】

調査中に HBV 再活性化による肝炎をきたした場合は、転帰の確定した時点で、転帰・臨床経過・検査経過・治療経過に関して所定の調査票（医薬品安全性情報報告書と同様の書式）により書面で事務局に送付する。

7. 評価項目

（1） 主要評価項目

- 1) HB s 抗原陰性で HBs または HBc 抗体陽性患者における HBV-DNA 陽性化の頻度
- 2) 上記にかかわるリスク因子の解析（多変量ハザード解析）

（2） 副次的評価項目

- 1) 治療が抗体価に与える影響の検討
- 2) RA 治療による HBV-DNA 陽性化患者に肝炎発症の頻度と病態
- 3) 登録時 HB s 抗原陽性者の肝炎発症の頻度と病態

8. 有害事象発生時の取り扱い

（1） 有害事象への対応：本研究は観察研究であり、治療への介入はおこなわないため、有害事象発生時の対象患者への対応は研究計画書上特に定めません。有害事象には通常の診療の中で対応します。

（2） 有害事象の報告：本研究は観察研究であり治療への介入はおこなわないこと、「疫学研究に関する倫理規定」に従って実施されることから、重篤な有害事象（薬事法施行規則第 66 の 7 に準ずる）報告、重要な有害事象報告、その他の有害事象に関する規定は研究計画書上特に定めません。

9. 試験全体の中止基準

(1) 各医療機関における研究責任医師は、当該医療機関の各種審査委員会により実施計画などの変更の指示が有り、これを受け入れることが困難と判断された場合は当該医療機関における本研究の継続の可否を検討します。

(2) 倫理審査委員会・治験等審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、各医療機関における研究責任医師は本研究を中止します。

10. 研究実施期間

各医療機関の長による許可年月日から2017年11月30日(登録締め切り2014年11月30日)までとします。(注：院内規定により最長の研究期間が定められている場合は、それぞれの規定に従う)。

11. データの収集および解析

本研究の対象患者のデータを、所定のフォーマット(エクセルファイル)で一括して登録するが、施設により、別紙登録用紙による収集も可能です。

データの解析は1年毎に京都第一赤十字病院糖尿病・内分泌・リウマチ内科(リウマチ膠原病センター)が中心となり行ない、その結果をJRC総会にて報告されます。ただし、匿名化された登録データの閲覧や個別の解析は、全ての参加施設が事務局およびJRC総会の承認のもとで行うことができるものとします。最終的な結果は5年間の観察期間終了後に行います。

12. 倫理的対応

(1) ヘルシンキ宣言(2000年改訂)、臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省、平成19年改訂)を遵守して行います。

(2) 疫学研究の実施にあたり倫理委員会等による審査が必要な医療機関においては、本計画書を当該委員会に提出し、承認後に研究を実施する。各医療機関の研究責任医師は本研究計画書を遵守して本研究を実施します。

(3) 人権への配慮(プライバシーの保護)

各医療機関の研究責任医師および研究協力者が本研究にかかわる医療情報および同意書などを取り扱う際は、対象患者の秘密保護に十分配慮されます。研究本部に提出するデータは、各医療機関がそれぞれつける患者識別番号により連結可能匿名化をおこなったデータのみとします。

(4) 安全性・不利益への配慮

本研究は観察疫学研究であるので、治療上の不利益などは一切発生しません。

13. 患者の費用負担

本研究は観察疫学研究であるので、本研究のために特別に生じる患者の費用負担はありません。関節リウマチ治療は通常の保険診療で行われます。

14. 健康被害の補償および保険への加入

本研究は観察疫学研究であるので、本研究のために新たな健康被害は発生しません。

15. 記録の保存

研究責任医師は以下の文書がある場合には、申請した研究機関の終了後5年間は保存します。診療記録については法律に定められた診療録の保存期間を遵守し、保存します。

- 自主臨床研究申請書などの控え
- 倫理委員会申請書類の控え
- 病院長からの研究実施許可通知
- 各種報告書の控え

16. 結果の公表

本研究のデータおよび結果はJRC（Japan Rheumatology Conference）に帰属します。本研究の結果は、JRC研究会にて報告するとともに、可能な限り、関連する専門学会・専門誌に発表し、一般に公開します。なお、著者は登録症例数・解析への協力などを勘案して可能な限り分担することとします。

17. 研究組織

（1） 研究組織構成者

本研究は、全国の赤十字病院関節リウマチ専門医により構成されるJRC（Japan Rheumatology Conference）参加施設により実施される。全体の研究統括医師は、福田 互（京都第一赤十字病院 糖尿病・内分泌・リウマチ内科部長）です。

（2） 「関節リウマチ患者のB型肝炎ウイルス再活性化に関する観察研究」 研究事務局
本研究の事務局を上記の名称とし、京都第一赤十字病院糖尿病・内分泌・リウマチ内科医局内に設置します。

〒605-0981 京都市東山区本町15丁目749番地
京都第一赤十字病院 糖尿病・内分泌・リウマチ内科
電話 075-561-1121 Fax 075-561-6308
責任者の氏名 福田 互 wataru-fukuda@kyoto1-jrc.org
事務局 尾本 篤志 atsushi-omoto@kyoto1-jrc.org
秘書 太田 環