

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要因に関する研究」

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

代表研究者： 奈良県立医科大学 小児科学教室 教授 嶋緑倫

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広がっており、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日以降に診断された血友病患者がJapan Hemophilia inhibitor Study2 (J-HIS2)に登録できる。全ての患者は1年に1回データを送付する。

目次

1. 研究の目的.....	1
2. 研究方法.....	1
2.1 研究デザイン.....	1
2.2 対象患者.....	1
2.3 研究実施期間.....	1
2.4 登録症例数.....	1
2.5 調査方法.....	1
2.5.1 施設登録の手順.....	1
2.5.2 症例登録の手順.....	1
2.5.3 追跡調査の手順.....	2
2.5.4 調査項目.....	2
2.5.5 検査項目.....	4
2.5.6 研究スケジュール.....	4
3. 中止の基準.....	5
3.1 中止の基準.....	5
3.2 中止の手順.....	5
4. 統計解析.....	5
5. 研究の倫理的実施.....	5
5.1 倫理.....	5
5.2 同意の取得.....	5
5.3 個人情報の保護.....	5
6. 記録の保管.....	6
7. 原資料.....	6
8. 診療費用.....	6
9. 使用する主な研究費.....	6
10. 研究実施体制.....	6
10.1 研究代表者.....	6
10.2 運営委員会.....	6
10.3 厚生労働省研究班事務局.....	7
10.4 Japan Hemophilia Inhibitor Study 研究事務局(J-HIS 研究事務局).....	7
10.5 Japan Hemophilia データセンター (JH データセンター).....	8

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日以降に診断され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、1年に1回7月31日までのデータを追跡報告書（様式2・様式3）に記載し郵送にてJ-HIS 研究事務局に提出する。なお、診断から5年経過時には様式4、10年後には様式5を合わせて記入し提出する。記入用紙は毎年7月1日に配布される。
- 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・兄弟関係 |
| 【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・頭蓋内出血の既往、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 |

■Yearly 共通 Form（様式2）

- | | |
|-----------------|---|
| 【治療状況】 | 出血記録・観血的処置について・在宅注射の有無 |
| 【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・ |

■non-Inhibitor Form (様式 3-1)

【治療状況】 止血治療の方法・治療薬・インヒビター値

■Inhibitor Form (様式 3-2)

【新規発生状況】 発生日・発生時のインヒビター値・回収率・半減期

【治療状況】 インヒビター値・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

■After 5years Form (様式 4)

【関節の状態】 肩・膝・腰・膝・足関節の可動状況・行動状況
TargetJoint・関節手術の実施

【出血回数】

■After 10years Form (様式 5)

【関節の状態】 肩・膝・腰・膝・足関節の可動状況・行動状況
TargetJoint・関節手術の実施

【出血回数】

■輸注記録

投与記録 (投与日・投与目的・製剤名・投与量・出血場所)

ED の定義

1 ED (暴露 1 日) とは、第 VIII 因子又は第 IX 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	毎年 8/31 締	診断から 5 年後	診断から 10 年後
様式 1	新規血友病患者登録書	◎			
様式 2	Yearly 共通 Form		◎	◎	◎
様式 3-1	non-Inhibitor Form		◎	◎	◎
様式 3-2	Inhibitor Form		◎	◎	◎
様式 4	After 5 years Form			◎	
様式 5	After 10 years Form				◎
	輸注記録		◎*		

*は 75ED に到達するまで提出する。

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】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

毎年 8 月 1 日～7 月 31 日の間のデータを様式 2 と様式 3-1 又は様式 3-2 又は両方を、毎年 8 月末までに提出する。

また、診断から 5 年後に様式 4 を、診断から 10 年後に様式 5 を提出する。

なお、輸注記録は、75ED に達するまで毎年提出する。

様式 2 以降の書式並びに輸注記録は毎年 7 月 1 日に一斉に配布される。

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

「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)」

「厚生労働科学研究費補助金 (エイズ対策研究事業)」

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 嶋緑倫

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
札幌徳洲会病院 小児科・血液科	岡 敏明
北九州八幡東病院	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
九州大学大学院医学研究院 周産期・小児医療学寄附講座	大賀正一
鹿児島市立病院 小児科	川上 清
産業医科大学 小児科	酒井道生
荻窪病院 小児科	花房秀次
兵庫医科大学 血液内科	日笠 聡
静岡県立こども病院 血液腫瘍科	堀越泰雄
名古屋大学附属病院 輸血部	松下 正
東京医科大学 血液凝固異常症遺伝子研究寄附講座	篠澤圭子
名古屋大学医学部保健学科 検査技術科学専攻	小嶋哲人
奈良県立医科大学 小児科	矢田弘史
宮城県立こども病院 血液腫瘍科	今泉益栄
兵庫医科大学病院 小児科	大塚欣敏
千葉県こども病院 血液・腫瘍科	沖本由里
神奈川県立こども医療センター	岩崎史記
広島大学病院 小児科	小林正夫
愛知県赤十字血液センター	高松純樹
東京大学医科学研究所附属病院 関節外科	竹谷英之
国立成育医療センター 総合診療部	中舘尚也
国立感染症研究所 血液・安全性研究部	濱口 功
広島大学 小児科	藤井輝久
久留米大学病院 小児科	松尾陽子
三重大学医学部附属病院 輸血部	松本剛史

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