

# 研究計画書

## 1. 【研究課題名】

慢性 B 型肝炎における各種核酸アナログ製剤投与による他臓器への影響

## 2. 【研究の実施体制】

### ① 【研究責任者】

所属 消化器内科分野 職名 教授 氏名 寺井 崇二

### ② 【研究分担者】

所属 長岡中央総合病院 職名 副院長 氏名 高村 昌昭

所属 消化器内科学分野 職名 特任准教授 氏名 上村 博輝

所属 自治医科大学 感染・免疫学講座 職名 教授 氏名 村田 一素

### ③ 【研究実施の場所】

新潟大学医歯学総合病院 消化器内科

## 3. 【研究の目的及び意義】

国内慢性 B 型肝炎の持続感染者に対する抗ウイルス治療の治療目標は、肝炎の活動性と肝線維化進展の抑制による慢性肝不全の回避ならびに肝細胞癌発症の抑止、およびそれによる生命予後の改善である。現在治療薬の主体である核酸アナログ製剤は強力な B 型肝炎ウイルス増殖抑制作用を有し、ほとんどの症例でその作用を発揮し、肝炎を鎮静化させる。現在第一選択薬となっている エンテカビル (ETV)、テノホビル・ジソプロキシルフル酸塩 (TDF) やテノホビル・アラフェナミド (TAF) は耐性変異出現率が極めて低い。経口薬であるため治療が簡便であり、短期的には副作用がほとんどないことも利点である。さらに 2017 年に市場された TAF については治療の長期目標である HBs 抗原の低下が認められている。

しかし投与中止による再燃率が高いため現状では生涯における長期継続投与が必要であり、長期使用において薬剤耐性変異株が出現する可能性、腎機能障害や骨障害への安全性の問題を残している。特に高齢化に伴うサルコペニアによる体重減少については腎障害への危険因子である。近年、プロテオミクスを活用した網羅的探索が活発に行われ、ネフロンセグメント別に腎障害を検出する尿中バイオマーカー候補が近年数多く見出されている。臨床現場においては現在 gold standard として、血中 creatinine から換算した eGFR が用いられているが、腎機能低下を有する患者において、creatinine kinetics 型の指標では治療介入による応答性が理論的にも不十分であることが指摘されている。また尿細管障害指標としては、再吸収機能が低下した結果として相対的に原尿中で増加する  $\beta$  2-microglobulin、 $\alpha$  1-microglobulin、近位尿細管刷子縁の局在酵素である NAG (N-Acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase) などが用いられてきたが、尿中 pH 変化に対する不安定さや疾患特異性などの点で診断精度としては、必ずしも病態把握に十分とはいえない。

2013年8月に日本腎臓学会が提出した「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン」には、糖尿病性腎症をはじめとしたCKDのフォローアップに有用な指標として、古典的なABCマーカー(albumin, BUN, Creatinine)に加えて、新しい尿中バイオマーカーL-type fatty acid binding protein (L-FABP)が推奨されている。

また、血清シスタチンCは食事や炎症、年齢、性差、筋肉量などの影響を受けないため、小児・老人・妊産婦などでの利用が可能である。また、クレアチニン値はGFRが30mL/分(腎不全)前後まで低下した頃から上昇するのに対し、シスタチンC値はGFRが70mL/分前後の軽度～中等度の腎機能障害でも上昇し、腎機能障害の早期診断有用である。

また同じく早期の腎障害マーカーとして好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン(NGAL; Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin)も初期に血漿や尿中での濃度が顕著に上昇するので、腎毒性の検出や薬剤効果の評価に有用なバイオマーカーの候補となり、回数制限はあるものの保険適応となり、測定が可能となった。

2006年～市場されているエンテカビル(ETV)では3年で約1%に耐性変異が出現、2014年市場のテノホビル・ジソプロキシルフマル酸塩(TDF)では8年間投与、テノホビル・アラフェナミド(TAF)では2年間の投与で耐性変異の出現は認めなかったと報告されており、今後は肝臓学会のガイドラインに従い、これらの薬剤の切り替えや併用が予測される。またETVについては食後2時間後の内服、腎機能低下時には煩雑な内服調整(CCr 30以上50未満(mL/min)の場合通常量を2日に1回、10以上30(mL/min)未満の場合3日に1回、10未満(mL/min)の場合7日に1回)が必要になってくる。肝臓学会のガイドラインにおける併用・切り替え症例や上記内服コンプライアンスによる切り替え症例が今後増加することが予想される。

このような状況において、通常の診療における、抗ウイルス薬の治療効果、HBs抗原低下率、発癌の有無、に加えて、核酸アナログ製剤の投与のない無症候性キャリアの腎障害の有無、既存核酸アナログ製剤の継続症例における早期腎機能障害の検出、ガイドラインに準拠した、また内服コンプライアンスを考慮しての切り替え・併用症例における切り替え・併用前の腎障害0週～12週の腎障害、切り替え・併用直後の急性腎障害、4週、8週、12週、24週、48週間後を目途に長期的な腎への影響等についての評価を行い将来的な安全性を確認することが本研究の目的である。

#### 4.【研究方法及び期間】

本研究では今後、当科もしくは新潟県内のガイドラインに準拠した核酸アナログ製剤の切り替えを行った県内の関連施設において慢性B型肝炎で通院中の方で外来・入院時にルーチンで行う採血時に7ml程度の血液と尿を余分に採取した検体を使用する。慢性B型肝炎を対象とし、同意を得られた100名程度で行う。採取した血液から血清を分離し、クレアチン、血清シスタチンCや尿中L-FABP、尿中NAG、尿中NGALとともに、クレアチニンの変動を左右する筋肉量などの計測を握力計や診療のため撮影されたCTから計算されるL3領域の筋肉量の測定を行いどのような違いが得られるかを検証していきたい。また、各アナログ製剤ではその薬剤種別、薬剤容量依存的に末梢血より抗ウイルス活性に重要

な IL-10 等のサイトカインの差異が報告されている。薬剤切り替えの際にこのサイトカインについても同時にサイトカインの測定を行う。この測定に際しては共同研究者である自治医科大学 感染・免疫学講座教室への検体を送付により測定を行う。

倫理委員会承認日～2022年3月31日

#### **5.【研究対象者の選定方針】**

当科もしくは核酸アナログ製剤の切り替えを行う新潟県内の関連施設において慢性 B 型肝炎で通院中の患者のうち、同意を得られた 20 歳以上の 100 名が対象となる。

#### **6.【研究の科学的合理性の根拠】**

早期腎障害の検出による腎保護への対応により、長期に及ぶ核酸アナログの継続的な使用を可能にする。

#### **7.【インフォームド・コンセントを受ける手続き等】**

インフォームド・コンセントは別紙の同意説明文書を用いて行い、ご本人より同意を得る。本研究では代諾者等から同意を得ることは行わず、必ずご本人から同意をいただく。

#### **8.【個人情報等の取り扱い】**

患者のデータは研究分担者が厳重に管理し、研究に活用する際には匿名化し個人が特定されないようにする。

第3機関には、検体と臨床情報を紐づけした後、新潟大学で決めた新しい符号を付けたのちに送付するので、個人情報が漏出する危険はない

#### **9.【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】**

研究対象者には通常の採血よりも多く採血を行うことが不利益となり得るため、7ml 程度の採血・採尿量にとどめる。

#### **10.【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】**

患者のデータ（資料・情報（資料））は研究分担者が厳重に管理し、研究に活用する際には匿名化し個人が特定されないようにする。また、資料・情報については研究終了後 10 年間保管する。試料については研究終了後 5 年間保管する。患者の血清とデータ（新潟大学消化器内科が測定）は研究分担者が厳重に管理する。当教室でまとめたデータで学会発表したものや、論文化したものについては個人情報が特定出来ないようにギリアード株式会社と共有することがある。

#### **11.【研究機関の長への報告内容及び方法】**

研究終了後遅滞なく報告を行う予定である。

#### **12.【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】**

##### **①研究資金の調達方法**

科学研究費や補助金また、一部検査において企業よりの資金提供

##### **②利益相反についての確認事項**

なし

あり

**13. 【研究に関する情報公開の方法】**

学会発表や論文、消化器内科ホームページにて情報公開を行っていく。

**14. 【研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応】**

住所 新潟市中央区旭町通 1-757 新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野

電話番号 025-227-2207

所属 特任助教 氏名 上村博輝

-----  
以下は該当・非該当をチェックし、該当する場合は詳細を記載すること。

**15. 【代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合】**

該当・ 非該当

**16. 【インフォームド・アセントを得る場合】**

該当・ 非該当

**17. 【研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究を実施しようとする場合】**

該当・ 非該当

**18. 【研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合】**

該当・ 非該当

19. 【軽微な侵襲を伴う研究の場合】

該当・非該当

20. 【侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究の場合】

該当・非該当

21. 【通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合】

該当・非該当

22. 【研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合】

該当・非該当

23. 【研究に関する業務の一部を委託する場合】

該当・非該当

（尿中マーカーや血清検査の測定を外注委託会社へ依頼する）

24. 【取得された試料・情報の将来の使用の可能性】

該当・非該当

25. 【モニタリング・監査の実施手順】

該当・非該当

西暦2020年07月31日

新潟大学長 殿

新潟大学倫理審査委員会  
委員長 曾根 博仁

倫理審査申請書の審査結果について

このことについて、2020年07月31日開催の本委員会で行った審議結果を、下記のとおり報告いたします。

記

承認番号 (※受付番号)	2019-0114
申請者 (所属・職名)	上村 博輝 (医歯学総合病院消化器内科・特任准教授)
研究課題名	慢性B型肝炎における各種核酸アナログ製剤投与による他臓器への影響
審査結果	承認
研究期間	2019年09月06日 ～ 2021年03月31日
意見	
条件又は不承認の理由等	

患者さんへ

# 「慢性B型肝炎における各種核酸アナログ製剤投与による他臓器への影響」へのご協力についての説明文書

2019年7月1日作成 第1版

研究責任者： 新潟大学

所属 消化器内科分野 職名 教授 氏名 寺井 崇二

研究分担者： 新潟大学

所属 長岡中央総合病院 職名 副院長 氏名 高村 昌昭

所属 消化器内科学分野 職名 特任准教授 氏名 上村 博輝

所属 自治医科大学 感染・免疫学講座 職名 教授 氏名 村田 一素

本研究は新潟大学長の承認を得ています。



## 目 次

1. 研究目的.....	1
2. 研究協力の任意性と撤回の自由.....	1
3. 研究方法.....	1
4. 研究計画書等の開示.....	3
5. 資料提供者にもたらされる利益, 不利益.....	3
6. 代諾者を必要とする場合の理由.....	4
7. 個人情報の保護.....	4
8. 試料, 情報を他の機関へ提供する可能性.....	4
9. 利益相反について.....	5
10. 解析結果の開示.....	6
11. 研究結果の公表.....	6
12. 健康被害が発生した場合の治療と補償について.....	7
13. 研究から生じる知的財産権の帰属先.....	7
14. 研究終了後の試料等の取扱方針.....	8
15. 費用負担に関する事項.....	8
16. 問い合わせ, 苦情等の連絡先.....	8

## 1. 研究目的

国内 B 型肝炎持続感染さんに対する抗ウイルス治療の治療目標は、肝炎の活動性と肝線維化進展の抑制と肝細胞癌発症の抑止です。

治療薬である核酸アナログ製剤は強力なウイルスの増殖抑制作用を有し、現在エンテカビル（ETV）、テノホビル・ジソプロキシルフルマル酸塩（TDF）やテノホビル・アラフェナミド（TAF）が治療の中心となっています。しかし投与中止による再燃率が高いため現状では生涯における長期継続投与が必要であり、さらに長期投与においては腎機能障害や骨障害への安全性の問題を残しています。

長期的な服用による腎臓や骨に対する影響は 2000 年に市場されたラミブジンや 2004 年に市場されたアデホビル（ADF）に比べてまだデータの蓄積がありません。

特に高齢化に伴う体重減少については腎障害への危険因子です。近年、既存の検査に加えて腎障害を早期に検出しようとする検査が多く見出されています。

臨床現場においては現在、血中クレアチン値から換算した eGFR や尿中  $\beta$  2 ミクログロブリンが用いられてきたが、筋肉量の低下や尿中 pH 変化に対する不安定さや疾患特異性などの点で診断精度としては、必ずしも病態把握に十分とはいえません。

最近では慢性腎臓病の検査に有用な指標として新しい尿中バイオマーカー L-type fatty acid binding protein (L-FABP) や好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)、さらにシスタチン C などの検査項目が推奨されています。日本腎臓学会もすすめております。

このような状況において、通常の診療における、抗ウイルス薬の治療効果、HBs 抗原低下率、発症の有無、に加えて、核酸アナログ製剤の投与のない無症候性キャリアの腎障害の有無、継続症例における早期腎機能障害の検出、切り替え症例、併用症例における切り替え前、併用前の腎障害、切り替え、併用直後の急性腎障害、4 週、24 週、48 週間後の長期的な腎への影響、についての評価を中心に、切り替えや併用を行わなかった場合の症例と比較して将来的な安全性を確認することが本研究の目的です。

## 2. 研究協力の任意性と撤回の自由

研究に協力するかどうかは、あなたの自由意志で決めてください。また、いったん研究協力が同意された場合でも、いつでも取り消すことができますので、担当者にご連絡下さい。また、すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などは、その結果を廃棄できないことがあります。研究に協力されてもされなくても、新潟大学医歯学総合病院では同じように最善の医療を提供いたします。試料提供をしないことによって、あなたが不利益な対応を受けることは決してありません。

## 3. 研究方法

### 3-1. 研究対象者

●研究に参加していただける方の主な条件

慢性 B 型肝炎で通院中の患者様で受診中の採血・採尿をする方で同意を頂けた方。(20 歳以上)

●研究に参加していただけない方の主な条件

同意をいただけない方。

### 3-2. 研究方法

慢性 B 型肝炎で通院中の患者様で受診中の採血をする方で通常採血・採尿を行う際に 7ml ほど追加で採血・採尿をさせていただきます。その血液から早期腎障害のマーカーを測定させていただきます。

### 3-3. 研究参加期間

本研究の施行期間は倫理委員会承認日～2021 年 3 月 31 日を予定しております。

### 3-4. 研究参加予定人数

この研究は 100 名程度の方に参加をお願いする予定です。新潟県内の関連病院を含む多施設共同研究です。また新潟大学病院については検体の一部を匿名化して自治医大への必要な項目の測定を依頼します。

### 3-5. 検体・情報の保管及び廃棄

患者さんの血液と採尿のデータは研究分担者が厳重に管理し、研究に活用する際には個人が特定できないように匿名化して用います。使用した血液は医療廃棄物として廃棄します。

## 4. 研究計画書等の開示

詳細な研究の計画、研究の方法についてお知りになりたいときには、担当医師までご連絡ください。この研究に参加している他の方の個人情報や、研究の知的財産等に支障がない範囲で研究計画書の閲覧や説明をいたします。

## 5. 試料提供者にもたらされる利益、不利益

研究に参加いただくことで、B 型肝炎の治療による早期腎障害の検出に繋がる可能性があります。不利益は採血が通常より 7ml 程度多いことです。研究による健康被害が発生することはほぼ考えにくいですが、発生した場合の補償についてはなく治療が行われる際はご自身の健康保険を用いて行うことになることも不利益に入りうる事項です。

## 6. 代諾者を必要とする場合の理由

代諾者は必要としておりません。

## 7. 個人情報の保護

この研究の結果が学会や医学雑誌などに発表されることもあります。ただし、いずれの場合にも、あなたの個人情報（名前や住所、電話番号など）が公表されることは一切ありません。

## 8. 試料、情報を他の機関へ提供する可能性

この研究で得られた測定結果（新潟大学で測定）は、あなたの個人情報（名前や住所、電話番号など）に係わる情報を切り離してから、研究に用いられます。結果はまとめられ、学会や医学雑誌などに発表されることもあります。ただし、いずれの場合にも、あなたの個人情報が公表されることは一切ありません。

## 9. 利益相反について

利益相反とは、外部との経済的な利益関係等によって、研究データの改ざん、特定企業の優遇など研究が公正かつ適切に行われていないと第三者から懸念されかねない事態のことを指します。この研究は、ギリアード株式会社からの資金提供を受けていますが、会社の利益を優先させて、あなたの治療方針を変えてしまったり、研究の公正さを損なったりすることはありません

この研究における当院の研究員の利益相反については、当院の臨床研究利益相反委員会で審査され、適切に管理されています。

また、研究代表者等の研究組織に係る研究員の利益相反については、それぞれが所属する機関の利益相反委員会で審査され、適切に管理されています。

## 10. 解析結果の開示

個人情報はわからないようにしたうえで、学会や論文、などで公表します。

## 11. 研究結果の公表

この研究は、通常の検査を行い、その中で得られた診療情報を収集する研究であり、公開データベース等への研究の登録は行いません。しかし、より詳細な研究の計画、研究の方法についてお知りになりたいときには、担当医師までご連絡ください。この研究に参加している他の方の個人情報や、研究の知的財産等に支障がない範囲で研究計画書の閲覧や説明をいたします。

## 12. 研究から生じる知的財産権の帰属先

この研究により得られた結果が、特許権等の知的財産を生み出す可能性があります。その場合の特許権等は研究者もしくは所属する研究機関に帰属することになり、あなたには帰属しません。

## 13. 健康被害が発生した場合の治療と補償について

この研究は、採血に加え通常の診断や治療、検査を行い、その中で得られた診療情

報を収集する研究であり、この研究に参加したことが直接の原因となってあなたに副作用などの健康被害が生じることはほぼ考えにくいですが、予期せぬ自体が発生した場合の補償についてはなくご自身の健康保険を用いて治療を行うことになることも不利益に入りうる事項です。通常の診断や治療、検査を行い、その中で得られた診療情報を収集する研究であり、この研究に参加したことが直接の原因となってあなたに副作用などの健康被害が生じることはありません。

#### 14. 研究終了後の試料等の取扱方針

患者さんの解析結果とデータは研究分担者が匿名化したうえで厳重に管理し、研究終了後データについては情報は10年間、試料は5年間の保存します。

#### 15. 費用負担に関する事項

この研究はすべて保険診療で行われる検査で新たなご負担はございません。つまり、この研究に参加した場合にかかる費用は、研究に参加しない場合にかかる費用と同じです。この研究に参加していただいても、謝礼は発生しません。

#### 16. 問い合わせ、苦情等の連絡先

担当者からの説明や、この説明文書を読んでもわからないこと、研究に関する質問や何か心配事がありましたら、どうぞ遠慮なく担当者に質問してください。研究に参加するかどうかは、ご家族や友人に相談されるのもよいと考えます。

また、病気やけがなどで他の治療を受けるとき、下記の担当者までご連絡ください。

所 属：新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野

住 所：新潟市中央区

連絡先：025-227-2207

研究責任者      (職名) 教授 寺井崇二

研究分担者      (職名) 特任准教授 上村博輝

# 同 意 書

新潟 大 学 長 殿

この度、「慢性 B 型肝炎における各種核酸アナログ製剤投与による他臓器への影響」の研究に参加するにあたり、説明書に記載されている項目等について担当医師から詳細な説明を受け、了承しましたので、その実施に同意します。

令和 年 月 日

患者氏名 \_\_\_\_\_ 印

(※押印は自筆署名により省略できます。)

上記患者様に対する研究については、私が説明し、患者様本人が同意したことを確認します。

令和 年 月 日

医師氏名 \_\_\_\_\_ 印

# 同意撤回書

新潟大学長 殿

私は、この度、「慢性 B 型肝炎における各種核酸アナログ製剤投与による他臓器への影響」の研究への参加を了承・同意しましたが、この同意を撤回します。

令和 年 月 日

患者氏名 \_\_\_\_\_ 印

(※押印は自筆署名により省略できます。)

上記患者様に対する「慢性 B 型肝炎における各種核酸アナログ製剤投与による他臓器への影響」の研究における、同意撤回を確認いたしました。

令和 年 月 日

医師氏名 \_\_\_\_\_ 印