

院長	副院長	看護部長	技術部長	事務部長	課長	課長補佐	係長	係
城下智	白川小澤	後藤	平川	西田	内久根	青井	中村	平川

(様式1)

国保依田窪病院 倫理審査申請書

令和6年10月16日提出

国保依田窪病院長 様

倫理委員会委員長 様

申請者

部署 診療部 内科

氏名 城下 智

部署長 後藤 拓也

部門長 滝沢 崇

※ 受付番号 No.

1. 課題名	肝疾患患者拾い上げにおけるオートタキシンの臨床的有用性に関する検討
2. カテゴリー	☒ 疫学的な調査のための臨床研究 ☐ 診断及び治療法の効果を調べる臨床試験 ☐ 学会等提出論文 ☐ 委託研究または製造販売後調査 ☐ その他 ()
3. 実施責任者名	城下 智
4. 実施分担者名	東ソー株式会社バイオサイエンス事業部 開発管理室 五十嵐 浩二
5. 医療の概要	実施期間 令和6年倫理委員会承認後 ～ 令和9年3月31日 まで 概 要 大規模健診検体のオートタキシンを測定し、肝関連マーカーを含めた統計解析により肝疾患患者の拾いあげにおける有効性を検証する
6. 医療の対象並びに実施場所	対象例数 2,048人 医療対象 健診および外来受診者 実施場所 国保依田窪病院
7. 実施計画書	添付資料のとおり
8. 医療における倫理的、社会的配慮について	(1) 医療の対象となる者の人権擁護 添付資料のとおり (2) 医療の対象となる者の理解と同意 添付資料のとおり (3) 医療の対象となる者に生ずる危険性と不利益に対する配慮 添付資料のとおり (4) その他 添付資料のとおり
9. 審査資料	☒ 実施計画書 ☐ その他 ☐ 同意説明文書及び同意書

- 注意事項
- 1～5は必ず記入し、ファイルをメールまたはメディアに保存し提出すること。
 - 審査対象となる別添資料があれば、全て添付すること。(別添資料添付漏れのある場合審査できません。)
 - ※印は記入しないこと

国保依田窪病院に通院中または健診を受けられた皆さまへ
当院における臨床研究にご協力をお願いいたします。

2024 年 10 月 16 日

「肝疾患患者拾い上げにおけるオートタキシンの臨床的有用性に関する検討」に関する臨床研究を実施しています。

国保依田窪病院倫理委員会の承認を受け、病院長の許可を得て実施しています。この研究は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の規定により、研究内容の情報を公開することが必要とされています。

倫理審査承認番号	
研究課題名	肝疾患患者拾い上げにおけるオートタキシンの臨床的有用性に関する検討
所属(診療科等)	内科
研究責任者(職名)	城下 智(病院長)
研究実施期間	病院長による許可日～2027 年 3 月 31 日
研究の意義、目的	健診・外来受診時の残血清を用いて、肝臓の線維化マーカー(肝硬変マーカー)であるオートタキシンを測定し、肝関連マーカーを含めた統計解析により肝疾患患者の拾いあげにおける有効性検証することが目的です。
対象となる方	2021 年～2024 年の間に長和町肝炎拾い上げプロジェクトで肝炎検査を受けた長和町民
利用する診療記録 (利用する場合のみ) ／検体	年齢、性別、身体所見、検査結果、血液検査の残血など
研究方法	健診・外来受診時の残血清を用いて、オートタキシンを測定し、他の臨床検査値とともに、肝疾患との関係を精査します。
共同研究機関名	本研究は、国保依田窪病院のみで実施されます。
問い合わせ先	氏名(所属・職名): 城下 智(国保依田窪病院・病院長) 電話:0263-37-2634

既存の検体や診療記録を研究、調査、集計しますので、新たな検体の採取の必要はありません。

当院外へ患者様を直接特定できる個人情報がありません。

必要な情報のみを集計します。研究成果は今後の医学の発展に役立つように学会や学術雑誌などで発表しますが、患者様を特定できる個人情報は利用しません。

この研究にご自分の診療記録等を利用することをご了解いただけない場合、またご不明な点については、上記問い合わせ先までご連絡くださいますようお願いいたします。

研究不参加を申し出られた場合でも、なんら不利益を受けることはありません。ただし、同意取り消しの申し出をいただいたとき、すでに研究成果が論文などで公表されていた場合や、試料や情報が匿名化されて個人が全く特定できない場合などには、結果を廃棄できないこともあり、引き続き使わせていただくことがあります。

肝疾患患者拾い上げにおけるオートタキシンの
臨床的有用性に関する検討

研 究 実 施 計 画 書

研究実施責任者

国保依田窪病院

城下 智

版数	作成日
第 1.0 版	2024 年 10 月 16 日

1. 背景

肝線維化診断は、肝生検による組織学的診断がそのゴールドスタンダードであるが、侵襲的な検査であることや、サンプリングエラーなどの問題などを考慮し、実臨床では血清肝線維化マーカーによる肝線維化の推定で代用されることがある。血清肝線維化マーカーの代表的なものとして Mac-2 結合蛋白糖鎖修飾異性体 (M2BPGi) やオートタキシン (ATX) がある。

M2BPGi は、肝線維化の進展に伴って肝星細胞からの分泌が亢進する血清糖鎖マーカーであり¹、線維化進展肝では上昇する。

申請者らは、この M2BPGi の慢性肝疾患における肝線維化診断の臨床的有用性を先駆けて報告し、肝がんや肝疾患の予後を予測するバイオマーカーとしての有用性も明らかにした²⁻⁴。M2BPGi は本邦で開発され、肝線維化診断の補助を目的に 2015 年に保険収載された。慢性肝炎・肝硬変の診断と治療効果のモニタリングに有用であり、M2BPGi の上昇は肝臓病の病態進展を示唆する。

ATX は、脂質メディエーターのひとつであるリゾホスファチジン酸の合成酵素で、肝の類洞内皮細胞に取り込まれて代謝される。慢性肝疾患に伴う肝線維化の進行により類洞内皮細胞に変化が生じると ATX の取り込みが減少する。その結果として、ATX の血中濃度が上昇するため、血清 ATX は新規の肝線維化マーカーとして臨床応用されている。

脂肪肝をはじめとする肝疾患では、AST や ALT が上昇し、特に ALT 上昇は肝細胞障害に特異的である。日本肝臓学会は 2023 年 6 月に、一般住民を対象に、ALT > 30 を認めたときは、かかりつけ医、専門医の受診を勧奨し肝疾患の早期発見および早期治療につながることを目的に STOP 慢性肝臓病 (CLD) をスローガンとする「奈良宣言」を発出した。しかし、一般コホートの CLD を対象とする、ALT および肝線維化関連マーカーを指標とする生命予後を検討した報告はない。

申請者らは、2021 年－2024 年にかけて長野県小県郡長和町（人口 4933 人、2023 年 1 月 1 日現在、町長：羽田健一郎氏）において肝炎ウイルス陽性者を明らかにするとともに、M2BPGi および ATX の測定を行い、一般コホートにおける肝線維化進展が疑われる割合を明らかにしてきた。肝炎検査を受検した人 3121 人のうち、肝炎ウイルス陽性者（B 型肝炎キャリア：17 人、B 型肝炎既往感染者：501 人、C 型肝炎：37 人）を除く 2566 人において、ALT 未測定者：518 人を除いた 2048 人を対象とすると、CLD が疑われる ALT > 30 は 326 人 (12.7%) であった。このうち、M2BPGi のみ陽性者は 52 人、ATX のみ陽性者は 6 人、M2BPGi および ATX 陽性者は 17 人であった。一方で ALT ≤ 30 において、M2BPGi のみ陽性者は 360 人、ATX のみ陽性者は 11 人、M2BPGi および ATX 陽性者は 1321 人であった（図 1）。ただし、

ATX は男女で正常値の範囲が異なるため、測定値/正常上限の比をとり、1 以上を ATX 陽性者と定義した。

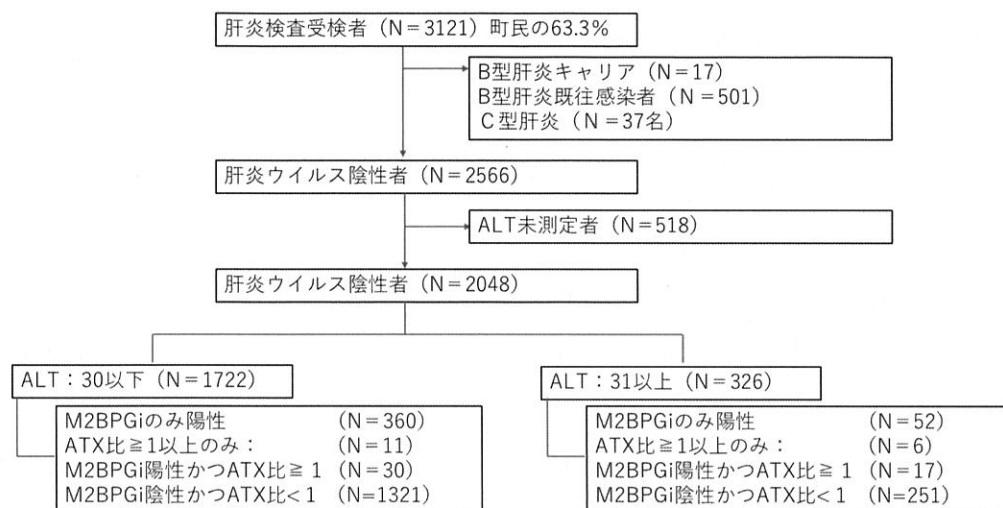


図1：肝炎コホートにおける CLD が疑られる町民の割合

2. 目的

大規模健診・外来受診検体のオートタキシンを測定し、肝関連マーカーを含めた統計解析により肝疾患患者の拾いあげにおける有効性の検証する

3. 対象者

先行研究により肝炎検査を受検した長和町民

4. 適格性の基準

4.1. 選択基準

肝炎検査を受検した住民

4.2. 除外基準

研究に同意いただけない住民

4.3. 代諾者による同意が必要な被験者とその理由

代諾者による同意は必要ない

5. 方法

5.1. 研究の種類・デザイン

介入を伴わない前向き観察研究

5.2. 研究のアウトライン

本研究は多施設共同研究で施行する。各施設の主たる役割は以下の通りである。

主研究施設：国保依田窪病院

役割：研究の実施、統括、検体の収集、データ解析、報告

受託研究施設：東ソー株式会社、

役割：データ解析、オートタキシン測定試薬提供

- ① 2021年6月～2024年3月までに肝炎検査を受検した人の外来及び健診受検時の血液検査および各種臨床データを収集する。
- ② 2024年10月～2027年3月まで、肝炎検査を受検した人の健診および外来受診時の血液検査結果および死亡した人を抽出するとともに、残血清を保存する。
- ③ ①ならびに②の研究対象者の血液検査および各種臨床データ、その変動から生命予後に関与する因子を解析する。
- ④ 上記肝炎検査受検者は、定期受診者もしくは健診受診者であり長期的な追跡調査が可能である。
- ⑤ 奈良宣言にのっとり、肝炎ウイルス陽性者を除く肝炎受検者を $ALT > 30$ と ≤ 30 にわけ、さらに M2BPGi 陽性者、ATX 比で分類し、死因および年齢調整死亡率をエンドポイントとして生命予後に及ぼす影響を検討する。
- ⑥ 残血清を用いて、2024年10月～2027年3月まで、年に1回程度 ATX を測定し、ATX の変動を解析する。
- ⑦ 本研究で収集する血液検査項目および身体所見
 - ・肝線維化マーカー：ATX
 - ・健診時の採血項目（PLT、AST、ALT、Cre、 γ -GTP、T-Chol、HDL-C、LDL-C、TG、eGFR など）
 - ・健診等で測定する身体所見（身長、体重、腹囲など）及び生活習慣などの問診
- ⑧ 取得したデータは施設間で共有し本研究目的に利用する。

5.3. 中止基準

研究責任者は、次に挙げる理由で個々の被験者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該被験者についての研究を中止する。その際は、必要に応じて中止の理由を被験者に説明する。

- ① 被験者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- ② 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
- ③ 研究全体が中止された場合

- ④ その他の理由により、研究責任者又は研究分担者が研究を中止することが必要と判断した場合

6. 観察・検査項目とスケジュール

2024 年 10 月～2027 年 3 月

- ① 肝炎検査を受検した人のうち死亡した人を抽出し、肝炎検査時の血清データと照合、ALT 値、M2BPGi、ATX 比で分類し、死因および死亡率を比較する。

7. 有害事象の評価・報告

本研究は介入を伴わない前向き観察研究であるため、侵襲が生じる可能性は極めて低い。

8. 期待される利益及び予想される不利益

8.1. 臨床研究に参加することによる利益

本研究では、ALT、M2BPGi、ATX 比の分類で生命予後に及ぼす影響を確認することができる。

臨床研究に参加することによる不利益

本研究は、外来及び健診時に行う検査所見を使用するため、通常の健診で生じる侵襲（採血など）以外に被験者に対して介入や侵襲を伴う事が無い。

9. 研究の終了、中止・中断

9.1. 研究の終了

共同研究機関での研究の終了時には、研究責任者は、速やかに終了報告書を研究機関の長に提出する。

9.2. 研究の中止、中断

研究責任者は、以下の事項に該当する場合は研究実施継続の可否を検討する。

- ・ 被験者のリクルートが困難であると判断された場合
- ・ 研究の目的が達成された場合
- ・ 新たな安全性情報（重篤な有害事象の発現を含む）により、研究継続が困難と判断された場合
- ・ 倫理指針及び研究実施計画書からの逸脱、契約違反等を行い、適切な研究継続が困難と判断された場合
- ・ 倫理委員会から実施計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断された場合

10. 目標症例数と研究期間

10.1. 目標症例数及び設定根拠

目標症例数：2048 人

設定根拠：追跡調査可能な 2021 年 6 月～2024 年 3 月まで、肝炎検査を受検し、その検査実施機関である国保依田窪病院を定期受診もしくは健診を受けている人

10.2. 研究期間データ収集対象期間：2024 年 10 月 1 日から 2027 年 3 月 31 日

10.3. 研究・解析期間：倫理委員会承認日から 2027 年 3 月 31 日を目安とする。

11. エンドポイント

ALT、M2BPGi、ATX 比で分類した死因および年齢調整死亡率。

解析・分析方法

- ① 2021 年 6 月～2024 年 3 月までに肝炎検査を受検した人の外来及び健診受検時の血液検査および各種臨床データを 3 か月毎に収集する
- ② 2024 年 10 月～2027 年 3 月前に肝炎検査を受検した人のうち死亡した人を抽出し、肝炎検査時の血清データと照合、ALT 値、M2BPGi、ATX 比で分類し死亡率を比較する

12. 倫理的事項

12.1. 遵守すべき規則

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言（2013 年フォルタレザ改訂）及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 29 年 2 月 28 日一部改正）に従って本研究を実施する。

12.2. 実施計画書の変更

本研究の研究実施計画書等の文書の変更又は改訂を行う場合は、国保依田窪病院の倫理委員会の承認を得る。

12.3. インフォームドコンセント

本研究では、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針第 5 章第 12 インフォームドコンセントを受ける手続等」に基づき、国保依田窪病院倫理委員会で承認の得られた公開文書によるオプトアウトにて行う。

13. 個人情報の取り扱い

共同研究施設から本学に試料・情報の提供を受ける場合は、共同研究施設において、対応表を作成し連結可能な状態で匿名化および暗号化し、試料・情報の提供行う。研究実施に係る試料・情報を取扱う際は、被験者の個人情報とは

無関係の番号を付して、対応表を作成し、匿名化を行い被験者の秘密保護に十分配慮する。対応表は個人情報管理者が管理する。研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。また、研究の目的以外に、研究で得られた被験者の試料・情報を使用しない。

13.1. 倫理委員会等の承認

研究実施計画書等その他必要な文書について国保依田窪病院の倫理委員会等の審査を受け、当該機関の長による実施の許可を得た上で、研究を開始することとする。

14. 研究の資金及び利益相反

本研究は東ソー株式会社との間での共同研究として行う。

15. 被験者の費用負担又は謝礼

研究に参加することによって被験者の費用負担が増加することはない。

15. 健康被害に対する補償

本研究は観察研究であり、健診・外来受診時に採取する被験者試料・情報を利用するものである。従って、本研究に伴う被験者への健康被害は発生しないと考えられるため、補償は準備しない。

16. 試料・情報の保存及び使用方法

17.1. 試料・情報の保存等について

本研究に係る試料・情報（研究に係わる文書及び研究データ等）は、管理責任者（研究責任者）のもと、試料は論文等の発表後5年間、情報（資料）は論文等の成果発表後10年間、施錠可能な冷凍庫及び保管庫に保管する。保管期間終了後、試料は、匿名化されたまま密封容器に廃棄あるいは焼却処分する。紙データは匿名化されたままシュレッダー等を用いて廃棄し、電子データはデータを完全に消去する。

17.2. データの二次利用について

本試験で得られた試料・情報については、改めて研究計画書を作成し倫理委員会の審査を経て承認された場合に限り、個人情報とリンクしない形で二次利用することがあり得る。その際は新たに、実施計画書を作成し、倫理委員会の承認を得たうえで実施する。

17. 試料・情報の提供に関する記録

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の「第5章／第12 インフォームド・コンセントを受ける手続等」に基づき、以下の通り記録を作成・保管する。

18. 検査データの共有に関して

国保依田窪病院は東ソー株式会社と研究データを共有する。なお、共有する際には、個人情報等が特定されないようにした状態で、共有するものとする。さらに、共有方法はパスワードを付与したうえで、電子メール添付とする。

19. 進捗状況の報告

研究の進捗状況を1年に1回国保依田窪病院の倫理委員会に報告する。研究を終了したときは、病院長にその旨及び結果の概要を文書により報告する。

20. 研究成果の帰属

本研究の成果は、国保依田窪病院と東ソー株式会社に帰属するものとする。研究責任者は、本研究の成果を国内学会や国際学会にて公表する。

21. 研究実施体制

【研究者】

◎ 城下 智 国保依田窪病院・病院長

(◎：研究実施責任者)

上記が研究データの収集や ATX の測定、データ解析をしていく

【個人情報管理者】

白川 晴章 国保依田窪病院・副院長

【共同研究者】

東ソー株式会社 バイオサイエンス事業部 開発管理室

五十嵐 浩二

参考文献

1. Kuno A, Ikehara Y, Tanaka Y, Ito K, Matsuda A, Sekiya S, Hige S, et al. A serum "sweet-doughnut" protein facilitates fibrosis evaluation and therapy assessment in patients with viral hepatitis. *Sci Rep* 2013;3:1065.
2. Ichikawa Y, Joshita S, Umemura T, Shobugawa Y, Usami Y, Shibata S, Yamazaki T, et al. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein may predict liver fibrosis and progression to hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 2017;47:226-233.
3. Joshita S, Yamashita Y, Sugiura A, Uehara T, Usami Y, Yamazaki T, Fujimori N, et al. Clinical utility of FibroScan as a non-invasive diagnostic test for primary biliary cholangitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:1208-1214.
4. Umemura T, Joshita S, Sekiguchi T, Usami Y, Shibata S, Kimura T, Komatsu M, et al. Serum Wisteria floribunda Agglutinin-Positive Mac-2-Binding Protein Level Predicts Liver Fibrosis and Prognosis in Primary Biliary Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:857-864
5. Sugiura A, Joshita S, Yamashita Y, Yamazaki T, Fujimori N, Kimura T, Matsumoto A, et al. Effectiveness of Glecaprevir/Pibrentasvir for Hepatitis C: Real-World Experience and Clinical Features of Retreatment Cases. *Biomedicines* 2020;8:74.
6. Lazarus JV, Wiktor S, Colombo M, Thursz M. Micro-elimination - A path to global elimination of hepatitis C. *J Hepatol* 2017;67:665-666.
7. Kuno A, Ikehara Y, Tanaka Y, Ito K, Matsuda A, Sekiya S, Hige S, et al. A serum "sweet-doughnut" protein facilitates fibrosis evaluation and therapy assessment in patients with viral hepatitis. *Sci Rep* 2013;3:1065.
8. Ichikawa Y, Joshita S, Umemura T, Shobugawa Y, Usami Y, Shibata S, Yamazaki T, et al. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein may predict liver fibrosis and progression to hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 2017;47:226-233.
9. Joshita S, Yamashita Y, Sugiura A, Uehara T, Usami Y, Yamazaki T, Fujimori N, et al. Clinical utility of FibroScan as a non-invasive diagnostic test for primary biliary cholangitis. *J Gastroenterol Hepatol*

2020;35:1208-1214.

10. Umemura T, Joshita S, Sekiguchi T, Usami Y, Shibata S, Kimura T, Komatsu M, et al. Serum Wisteria floribunda Agglutinin-Positive Mac-2-Binding Protein Level Predicts Liver Fibrosis and Prognosis in Primary Biliary Cirrhosis. Am J Gastroenterol 2015;110:857-864.