

申請区分	(新規の場合は空欄で提出下さい)
<input type="checkbox"/> 新規	<input checked="" type="checkbox"/> 修正 (承認番号 18002 )

事務局受理日	2020年 4月 19日
--------	--------------

提出日 (西暦) 2020年 4月 19日

申請者氏名 村上 和成  
(研究責任者または研究分担者)

## 研究計画書

### 研究課題名

薬剤耐性ヘリコバクター・ピロリ菌の全国サーベイランス

### 研究の分類

- A: 人を対象とする医学系研究で既存試料・情報を用いる研究 (介入なし・侵襲なし・生体試料なし)
- B: 人を対象とする医学系研究で既存試料・情報を用いる研究 (介入なし・侵襲なし・生体試料あり)
- C: 人を対象とする医学系研究で研究のために新たに試料・情報を取得する研究 (介入なし・侵襲なし・生体試料なし)
- D: 人を対象とする医学系研究で研究のために新たに試料・情報を取得する研究 (介入なし・侵襲なし・生体試料あり)
- E: 人を対象とする医学系研究で研究のために新たに試料・情報を取得する研究 (介入なし・軽微な侵襲あり)
- F: 人を対象とする医学系研究で研究のために新たに試料・情報を取得する研究 (介入あり and/or 侵襲あり)
- G: 人を対象とする医学系研究ではない (倫理審査目的記載 )

**遵守規則**  人を対象とする医学系研究に関する倫理指針  その他 (具体的に )

**研究の実施体制** 研究者 (責任者、分担者) は COI 申告、講習受講、所属機関倫理審査または代わる対応が必要  
 倫理講習受講: CITI 「人を対象とした講習基盤編」または相当する講習: 3年有効 (受講修了書提出)  
 所属機関審査対応: A 所属機関倫理審査 B 所属機関長許可 C その他  
 全て満たされたことを事務局報告いただいた日が研究計画承認日

### 研究責任者

氏名	所属	役職	役割分担	COI	講習受講	機関審査
村上 和成	大分大学医学部消化器内科学講座	教授	研究統括	無・有	CITI・その他	A・B・C

### 研究分担者

大崎 敬子	杏林大学医学部感染症学講座	准教授	情報管理	無・有	CITI・その他	A・B・C
小林 寅喆	東邦大学医学部看護学科 感染制御学	教授	試料・情報管理 委託業務の監督	無・有	CITI・その他	A・B・C
安藤 貴志	安藤クリニック 内科・消化器内科	院長	試料・情報提供	無・有	CITI・その他	A・B・C
佐々木誠人	愛知医科大学消化管内科	教授	試料・情報提供	無・有	CITI・その他	A・B・C
中島 滋美	地域医療機能推進機構 滋賀病院総合診療科	部長	試料・情報提供	無・有	CITI・その他	A・B・C
杉本 光繁	滋賀医科大学医学部附属病院光学医療診療部	准教授	試料・情報提供	無・有	CITI・その他	A・B・C

事務局受理日 2020年 4月 19日

沖本 忠義	大分大学医学部消化器内科学講座	講師	試料・情報提供	<input type="radio"/> 無・有	<input checked="" type="radio"/> CITI・その他	<input checked="" type="radio"/> A・B・C
-------	-----------------	----	---------	---------------------------	---	--

**研究協力者** あり なし ありの場合は研究協力者（機関）の条件、試料・情報提供の手続を記載

本研究計画書を順守し、試料・情報を提供できる医師および施設を研究協力者（機関）とする。  
 試料提供は、各施設の生検組織、もしくは分離菌株は各専用培地に入れ、登録票とともに集中測定機関へ回収依頼をした上で集荷作業を実施する。送付する輸送容器等は、後日各施設に配布する。  
 情報提供は、症例報告書に必要事項を記入し、匿名化の上、研究事務局に送付する。

**事務局** （モニタリング、監査、個人情報管理などの組織を設置する場合は続いて別途記載してください）

日本ヘリコバクター学会事務局内 耐性菌サーベイランス委員会 事務局とする。

※事務局記入

改訂履歴	初回 Ver.1 承認日 2018年 4月 25日
	修正 Ver.2 承認日 2019年 5月 13日
	修正 Ver.3 承認日 2020年 4月 25日
講習受講確認日	2018年 4月 25日
所属機関 倫理対応確認日	年 月 日

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス（2017年5月29日改訂）では研究計画書に25項目記載を指示  
項目（3）から（14）（項目1：研究の名称（研究課題名） 項目2；研究の実施体制は前ページに記載）

（3）研究の目的及び意義 （6）研究の科学的合理性の根拠 を最小限の文献添付し合わせて記載してください。

わが国では2000年11月から、胃・十二指腸潰瘍における*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染に対して、プロトンポンプ阻害薬（PPI）と、抗菌薬であるアモキシシリン（AMPC）とクラリスロマイシン（CAM）の3剤併用による除菌治療（PPI/AC）が保険適用となり、現在も一次除菌療法として用いられている。しかしながら近年その除菌率が次第に低下してきたことから、2007年8月には一次除菌療法（PPI/AC）不成功例に対してCAMをメトロニダゾール（MNZ）に置き換えたPPI+AMPC+MNZの3剤併用による二次除菌療法（PPI/AM）が保険適用となった。

除菌治療が不成功となる主因は、*H. pylori* の薬剤耐性であり、日本ヘリコバクター学会（以下本学会）では、日本全国における*H. pylori* 薬剤耐性菌の頻度を把握するため、2002年から5年間にわたり、全国規模でCAM、AMPCおよびMNZについて日本化学療法学会標準法である寒天平板希釈法にて感受性サーベイランス（第1期）を行った<sup>1) 2)</sup>。また、二次除菌治療が広く実施されていく中で、2010年より2年間、MNZを中心とした耐性菌サーベイランス（第2期）を同様な手法にて再開し、調査を行い本学会誌にて報告を行った<sup>3)</sup>。

*H. pylori* 感染胃炎に対する除菌治療が2013年2月に保険認可されたが、今回の保険適用拡大は、*H. pylori* 感染胃炎がもたらす疾病、とくに胃癌の予防に大きく期待されており、今後臨床の現場において、除菌治療がより盛んに行われることが予想される<sup>4)</sup>。しかしこのことは、除菌治療薬に対する耐性化を助長するリスクが増大するという側面も持っており、耐性菌の継続的なモニタリングが必須と考えられることから、2013年-2014年の間、CAMおよびMNZを中心とした薬剤耐性率の成績をデータとして集計するとともに、これまで実施された耐性菌サーベイランス結果との比較検討結果を本学会誌にて報告した<sup>5)</sup>。これより、以前行われていた標準法と大きく異なる結果とはならなかったが、やはり全国統一した形で、化学療法学会が推奨する手法にて、研究受託機関にて一括測定することにより、より正確で現在を反映したデータを得られることが想定できる。

*H. pylori* 感染症の適正な治療を行うにあたり、薬剤耐性菌に対する状況は常に把握しておく必要があることから、この多施設共同研究によって耐性菌サーベイランスを行い、CAM、MNZ、AMPCを中心とした薬剤耐性率の成績を集計して原因菌の患者背景・地域別の分布および感受性推移・耐性化動向を経年的に検討することにより、臨床の現場における適正な除菌治療に貢献することを目的としており、学会主導型研究としてふさわしい内容である。

また今回、厚生労働科学研究費事業「ヘリコバクター・ピロリの薬剤耐性モニタリングと除菌戦略の立案（19HA0701）」（研究代表者：杉山 敏郎）が採択となった。これは、厚生労働行政施策の新たな政策形成に資する現状把握の重要な基礎資料を提供することを目的としており、その中に本研究の薬剤感受性試験の結果を提供することにより、新たなヘリコバクター・ピロリ感染対策の将来の戦略構築に寄与することができると考える。

#### （6）研究の科学的合理性の根拠

本研究での参加者に対する侵襲的行為は生検による組織採取のみであり、有害事象の可能性も非常に低い。また、通常診療に基づいた研究デザインにより、参加者の通院回数の増加といった時間的負担もない。一方、*H. pylori* 感染胃炎に対する除菌治療は *H. pylori* 感染胃炎がもたらす疾病、とくに胃癌の予防に大きく期待されている。除菌治療が拡大することに伴って本菌における耐性株の割合が増加する可能性が高い。この多施設共同研究によって、抗菌薬の感受性を測定し、原因菌の患者背景・地域別の分布および感受性推移・耐性化動向を経年的に検討することにより、臨床の現場における適正な除菌治療に貢献することが期待できる。以上より本研究は十分に科学性をもち、社会的利益が期待できると考えられる

年度耐性菌サーベイランスの集計および 5 年間の集計報告. 日本ヘリコバクター学会誌 10 : 98-103, 2009.

2) Kobayashi I, Murakami K, Kato M et al : Changing antimicrobial susceptibility epidemiology of *Helicobacter pylori* strains in Japan between 2002 and 2005. J Clinical Microbiol 45 : 4006-4010, 2007.

3) 小林寅詰, 東健, 池田文昭ほか : わが国における薬剤耐性 *Helicobacter Pylori* の現状 : 2010~2011 年度耐性菌サーベイランスの集計報告. 日本ヘリコバクター学会誌 14 : 99-103, 2013.

4) 鎌田智有, 井上和彦, 眞部紀明ほか : わが国における一次・二次除菌の推移と除菌成績に影響する因子. *Helicobacter Research* 18 ; 112-117 : 2014.

5) 橋永正彦, 沖本忠義, 兒玉雅明ほか : わが国における薬剤耐性 *Helicobacter pylori* の現状—2013~2014 年度耐性菌サーベイランスの集計報告 —. 日本ヘリコバクター学会誌 17 : 45-49, 2016.

#### (4) 研究の方法及び期間 (開始、終了予定を明記)

(1) 研究の種類・デザイン: 多施設共同前向き研究 (軽微な侵襲を伴う非介入試験)

(2) 研究のアウトライン

- 1) 除菌治療前の菌株を 1000 株 (予定) 収集し、集中測定機関において CLSI 標準法に準じた寒天平板希釈法にて MIC (最小発育阻止濃度) を測定する。
- 2) 菌株の送付方法 : 各施設の生検組織、もしくは分離菌株は各専用培地に入れ、登録票とともに集中測定機関へ回収依頼をした上で集荷作業を実施する。送付する輸送容器等は、後日各施設に配布する。
- 3) 生検組織からの分離菌の MIC 結果は、その都度早急に集中測定機関より各施設に通知する。
- 4) MIC が実施された菌株は、学会指定機関において集積・保管するものとする。
- 5) サーベイランス結果は、日本ヘリコバクター学会 (学術集会および学会誌) において報告する。

※軽微な侵襲 : 本研究では、迅速ウレアーゼ試験など本研究目的以外で胃粘膜生検を行う症例を研究対象者としており、生検個数の増加が軽微な侵襲に該当する。

#### ※MIC 測定項目

サーベイランス 2 期では 3 項目 (CAM, AMPC, MNZ) に加えレボフロキサシン (LVFX) の測定を行った。しかし LVFX は除菌治療において現在使用されることはないことより、同じニューキノロン系薬剤で 3 次除菌にて使用実績が報告されているシタフロキサシン (STFX) の測定を行うことが有意義と考え、今回はこれを加えた 4 項目 (CAM, AMPC, MNZ, STFX) の測定を実施する。

(3) 症例登録

研究責任/分担医師は、1) 各施設倫理委員会に研究内容を申請し、本臨床研究実施に関する承認を得る。2) 症例報告書に必要事項を記入し、匿名化の上、研究事務局に送付する。

研究協力者は、1) 各施設長に本臨床研究実施に関する承認を得る。2) 症例報告書に必要事項を記入し、匿名化の上、研究事務局に送付する。

(4) 取得する患者背景情報

年齢・性別・除菌治療歴の有無・(除菌薬・治療結果) など

(5) *H. pylori* 培養検査の結果および感受性試験結果の報告

集中測定機関に委託する。感受性試験は寒天平板希釈法による実施結果とし、測定機関より各提出機関および当研究委員会へ随時報告とする。

(6) エンドポイントの定義

1) 主要評価項目 (Primary endpoint)

- ・ 4 薬剤 (CAM, AMPC, MNZ, STFX) に対する感受性の測定

2) 副次的評価項目 (Secondary endpoint)

- ・ 除菌治療歴による各抗菌薬に対する感受性
- ・ 患者背景別の各抗菌薬に対する感受性
- ・ 各抗菌薬に対する感受性の推移

(7) 研究の期間

登録期間は 2018 年 6 月 1 日開始 (ただし、倫理委員会の承認が開始期間より後の場合は、倫理委員会の承認日とする) し、2022 年 7 月 31 日に終了とする (症例登録は 2020 年 12 月 31 日まで)

研究結果公表 (時期、方法を具体的に記載してください)

得られた研究成果は、個人が特定可能な情報を一切除いたうえで、2022 年度の本学会の学術集会において発表する。また、厚生労働科学研究費事業「ヘリコバクター・ピロリの薬剤耐性モニタリングと除菌戦略の立案 (19HA0701)」(研究代表者: 杉山 敏郎) に得られたデータおよび患者背景情報を提供する。

(5) 研究対象者の選定方針 (適格基準、除外基準を明記)

*H. pylori* 感染が確認されていること、もしくは内視鏡所見にて感染が疑われること。これらで、以下の選択基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しない参加者を登録適格例とする。

・ 選択基準

1. 20 歳以上の男女
2. 上部消化管内視鏡検査及び、胃粘膜生検が可能な症例
3. 上部消化管内視鏡検査時に、迅速ウレアーゼ試験など本研究目的以外で胃粘膜生検を行う症例
4. 研究参加について参加者本人から文書で同意が得られていること

・ 除外基準

1. 過去の除菌治療歴及び治療結果が不明な症例
2. *H. pylori* 感染診断に影響を及ぼす薬剤 (抗菌薬、PPI など) を服用中の症例
3. 出血性素因があるもの
4. 本研究への参加許諾が得られない症例
5. 本研究責任/分担医師が本研究の対象として相応しくないと判断した症例

(9) 研究対象者に生じる負担、予測されるリスク及び利益、負担及びリスクを最小化する対策

本研究で予期される有害反応 (有害事象、合併症) は、胃内視鏡検査において研究のために実施される生検に起因するものに限られ、以下のようなものが予期される。

生検時出血、後出血、心窩部違和感、食欲不振、悪心、嘔吐

本試験で予想される有害事象の中で、臨床的に問題となる可能性が高いものは生検後の出血である。本試験では、日本消化器内視鏡学会のステートメントに準じて抗血小板薬および抗凝固薬内服患者に対して、いずれか一剤の内服患者は除外しないとしている。従来報告例では非癌部胃粘膜からの生検採取による出血等の合併症の頻度は 0.01% 以下 (0.007-0.01%) と極めて稀である<sup>6,7)</sup>。抗血小板薬および抗凝固薬内服患者のいずれか一剤内服患者においても出血の危険性の増加はないと考えられており、実臨床において合併症頻度の増加は認められていない。一方、2017 年に報告された日本消化器内視鏡学会の前向き観察研究<sup>8)</sup>では、抗血栓薬内服無しの上消化管内視鏡検査時の粘膜生検で 0.46% (9/1951)、抗血栓薬単剤内服時には 0.81% (10/1235) に出血がみられたとしており、その危険性については十分に考慮されなければならない。胃内視鏡検査時に临床上その危険が高いと考えられる症例は施行医の判断で除外とする。

6). Vu, C. K., Korman MG, Bejer I., *et al.*, *Gastrointestinal bleeding after cold biopsy*. *Am J Gastroenterol*, 1998. **93**(7): 1141-1143.

7). 古田隆久, 加藤元嗣, 伊藤透ほか: 消化器内視鏡関連の偶発症に関する第 6 回全国調査報告 2008 年~2012 年までの 5 年間. *日本消化器内視鏡学会雑誌* **58**(9); 1466-1491, 2016.

8). 加藤元嗣, 古田隆久, 伊藤透ほか: 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡に関連した偶発症の全国調査結果. 日本消化器内視鏡学会雑誌 59(7); 1532-1536, 2017.

**(15) 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応 (窓口を明記してください)**

本研究は通常診療範囲内で行われるため、研究によって個人への不利益や危険性が新たに生ずる可能性はないが、健康被害などの相談等が発生した場合には、研究責任医師、研究分担医師および研究協力者は速やかに最善の処置を適切に講じる。窓口は担当施設の研究分担医師または研究協力者とする。

(7) インフォームド・コンセントの手続等 (規定による説明及び同意に関する事項を含む。) ガイダンス第 12 章参照  
下記より選択した同意 (複数選択可) が研究分類 (様式 1) に対して適切であることを合わせて記載してください。

- 文章同意 (説明文書を別途添付してください)
- 口頭同意 (説明内容と同意取得に関して診療録に記録を残す)
- 研究内容を公開し参加拒否の機会を与えるオプトアウト (別途文書を添付してください)
- 取得不要
- その他 (具体的に )

(8) 個人情報等の取扱い (匿名化する場合にはその方法、匿名加工情報又は非識別加工情報を作成する場合にはその旨を含む。)

症例登録表は各施設の研究責任医師、研究分担医師、研究協力者が厳重に管理し、以下の取扱いを遵守する。

1. 被験者にかかわるデータ類および同意書等を取り扱う際は、被験者の秘密保護に十分注意する。
2. 本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。
3. 本研究の目的以外に、本研究で得られた被験者のデータを使用しない。
4. 匿名化においては対応表を残す匿名化とし、対応表は鍵のかかる金庫で保管する。

(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

研究責任、分担医師および研究協力者は、研究等の実施に係わる必須文書並びに文書ファイル (申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、被験者識別対応表、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など) を各施設での鍵のかかるロッカーに保存し、研究中止または研究発表後 5 年間保管し、匿名化を行った上で個人情報に注意して破棄する。

また、今回の研究で得られた菌株と MIC 測定生データを合わせて学会指定機関で保存、保管する。保存、保管期間は最低 5 年間とする。

(11) 研究機関の長への報告内容及び方法

日本ヘリコバクター学会倫理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には研究を中断する。各施設の研究責任医師、研究分担医師または研究協力者は、本研究を中止または中断した場合には、実施医療機関の長に速やかにその旨を文書で報告する。

(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

本研究は日本ヘリコバクター学会及び厚生労働科学研究費事業「ヘリコバクター・ピロリの薬剤耐性モニタリングと除菌戦略の立案 (19HA 0701)」 (研究代表者: 杉山 敏郎) の研究費を用いて実施する。本研究の計画・実施・報告において研究の結果及び結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利害の衝突」は存在しない。また、研究の実施が被験者の権利・利益を損ねることは無い。

(13) 研究に関する情報公開の方法

得られた研究成果は、個人が特定可能な情報を一切除いたうえで、公に認知された学術集会における発表または学術誌における論文発表により公表する。

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイドランス（2017年5月29日改訂）では研究計画書に25項目記載を指示  
項目（15）から（25）該当する項目のみ記載してください

- (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には、ガイドランス第13の規定による手続（第12及び第13の規定による代諾者等の選定方針並びに説明及び同意に関する事項を含む。）
- (16) インフォームド・アセントを得る場合には、ガイドランス第13の規定による手続（説明に関する事項を含む。）
- (17) ガイドランス第12の6の規定による研究を実施しようとする場合には、同規定に掲げる要件の全てを満たしていることについて判断する方法
- (18) 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容
- (19) 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究の場合には、重篤な有害事象が発生した際の対応
- (20) 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容
- (21) 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応
- (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には、研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い
- (23) 研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方法
- (24) 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供される可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
- (25) ガイドランス第21の規定によるモニタリング及び監査を実施する場合には、その実施体制及び実施手順

該当する項目のみ下記に記載してください □全て該当なし

- (20) 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容
- 1) 本試験に起因して、本院および参加施設での被験者に万が一死亡や後遺障害が生じた場合は、本臨床研究が契約した保険によって補償を行う。
  - 2) 死亡や後遺障害まで至らない健康被害、例えば健康被害の治療で生じた医療費の自己負担分の支払い、休業補償、差額ベッド料金の補填などの補償については、この研究に関わる組織・施設、および医師等の個人のいずれも被験者に対して補償は行わない。ただし、健康被害に対して最善の治療が病院全体で行われるように、担当医師が迅速かつ適切な対応を行う。
  - 3) 試験責任医師、試験分担医師および研究協力者は、賠償責任に備え医師賠償責任保険への加入を必須とする。
- (23) 研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方法
- ・集中測定機関（SRLへ委託予定）の業務内容
    - ① 各施設の生検組織、もしくは分離菌株を回収、MICを測定。
    - ② 分離菌のMIC結果を各施設に報告。
    - ③ MIC測定を行われた菌株は学会指定機関（東邦大学へ委託予定）に送付。
  - ・学会指定機関（東邦大学へ委託予定）の業務内容
    - ①集中測定機関から回収した菌株の集積・保管を行う。

上記委託業務の監督は、耐性菌サーベイランス委員会副委員長であり、研究分担者である東邦大学小林 寅詰が行う。

オプトアウト：研究の概要を実施医療機関等の掲示板やホームページなどに公開して、研究対象者が自身の試料もしくは情報をその研究に利用されることを許否する機会を保障することを指します。下記の項目を盛込んでください。

- (1) 試料・情報の利用目的および利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む）
- (2) 利用または提供する試料・または情報の項目
- (3) 利用する者の範囲
- (4) 試料・情報の管理について責任を有するものの氏名又は名称
- (5) 研究対象者又はその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用又は他の研究機関への提供を停止すること
- (6) (5) の研究対象者又はその代理人の求めを受付ける方法

該当なし。