

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

| | |
|--------|-------------|
| 事務局受理日 | 2022年 2月 4日 |
|--------|-------------|

提出日 (西暦) 2022年 2月 3日

申請者氏名 徳永 健吾
(研究責任者または研究分担者)

研究計画書

研究課題名

ヒト胃に感染するピロリ菌以外のヘリコバクター属菌の実態調査

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 |
|-------|-----------|-----|------------------|-----|----------|-------|
| 徳永 健吾 | 杏林大学総合医療学 | 准教授 | 研究統括、 試料・情報提供 | 無・有 | CITI・その他 | A・B・C |

研究分担者

| | | | | | | |
|--------|-------------------|-------|--------------------|-----|----------|-------|
| 林原 絵美子 | 国立感染症研究所細菌第二部 | 主任研究官 | 試料・情報管理 委託業務の監督 | 無・有 | CITI・その他 | A・B・C |
| 太田 浩良 | 信州大学保健学系生体情報検査学 | 教授 | 情報管理 | 無・有 | CITI・その他 | A・B・C |
| 鈴木 秀和 | 東海大学医学部内科学系消化器内科学 | 教授 | 試料・情報提供 | 無・有 | CITI・その他 | A・B・C |
| 下山 克 | 青森県総合健診センター | 所長 | 試料・情報提供 | 無・有 | CITI・その他 | A・B・C |
| 間部 克裕 | 淳風会健康管理センター倉敷 | センター長 | 試料・情報提供 | 無・有 | CITI・その他 | A・B・C |

事務局受理日 2022年 2月 4日

| | | | | | | |
|-------|-----------------------|-----|---------|-----------------|----------------------|-------|
| 沖本 忠義 | 大分大学医学部消化器内科学 | 准教授 | 試料・情報提供 | 無・有 | CITI・ その他 | A・B・C |
| 杉本 光繁 | 東京医科大学消化器内視鏡学 | 教授 | 試料・情報提供 | 無・有 | CITI その他 | Ⓐ・B・C |
| 塚平 俊久 | 健和会病院内科 | 副院長 | 試料・情報提供 | 無・有 | CITI その他 | A・Ⓑ・C |
| 加藤 元嗣 | 独立行政法人 国立病院機構函館病院 | 院長 | 試料・情報提供 | 無・ 有 | CITI その他 | Ⓐ・B・C |
| 柴山 恵吾 | 名古屋大学大学院医学系研究科分子病原細菌学 | 教授 | 情報管理 | 無・有 | CITI・ その他 | Ⓐ・B・C |
| 松井 英則 | 北里大学大村記念研究所感染症学 | 講師 | 血清抗体価測定 | 無・ 有 | CITI その他 | Ⓐ・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

| |
|--|
| |
|--|

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 基礎研究推進委員会・NHPH 研究推進部会 を事務局とする。 |
|--|

| | |
|-----------------|-------|
| ※事務局記入 | |
| 改訂履歴 | |
| 講習受講確認日 | 年 月 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ドライン（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。

胃十二指腸潰瘍、胃癌、胃 mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) リンパ腫、萎縮性胃炎など多くの胃十二指腸疾患は *Helicobacter pylori* (以下、ピロリ菌) が原因であり、除菌により改善もしくは予防可能であることが明らかとなった。一方でピロリ菌未感染の消化性潰瘍や胃 MALT リンパ腫、除菌後胃癌などでは原因が明らかでない。ヒトの胃に感染するピロリ菌以外のヘリコバクター属である gastric non-*Helicobacter pylori Helicobacter* (以下、NHPH) の中で、*H. suis* や *Helicobacter heilmannii* (*H. heilmannii*) が胃十二指腸疾患と関連していることが少数例報告されているが、その知見は乏しい。

H. suis はヒト胃からの分離培養の成功例はなく、その病原性には不明な点が多かったが、我が国のグループが、胃 MALT リンパ腫、胃潰瘍、鳥肌胃炎の症例から *H. suis* を人工培地で分離培養することに世界で初めて成功し2021年に報告した1)。さらに得られたヒト胃由来 *H. suis* を用いたマウス感染実験により胃での病態発症を確認し、病態組織から菌の再分離にも成功したことから、コッホの原則に従いヘリコバクター・スイスがヒト胃における病原細菌であることを証明した。*H. suis* などの NHPH はヒト胃からの分離培養ができなかったため、その病原性や感染経路などの解明に着手できずにいたが、培養が可能となったことにより、今後は病態発症機構の解明のみならず、診断法、治療法の開発につながる新たなステージへと突入した。

NHPH に関するエビデンスは不足し、全国的データの収集と解析が求められている。そこで本研究は日本ヘリコバクター学会基礎研究推進委員会・NHPH 研究推進部会が主導で、NHPH 感染率、NHPH 感染症の細菌種の解明 (*H. suis*、*H. heilmannii* 等)、患者背景 (年齢、性差、疾患、ペット飼育歴など) の評価、関連疾患の評価、内視鏡所見の評価、内視鏡下吸引胃液、血清を用いた NHPH 感染診断法の評価を多施設共同で前向きに検討する。本疫学調査は、ヒト病原細菌であることが証明された NHPH 感染症の、今後の対策を確立するために必要なデータであり、学会主導型研究としてふさわしいと考える。

また、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「ヒト胃に感染するピロリ菌以外のヘリコバクター属菌による感染病態の解明 (20fk0108148)」(研究開発代表者：林原絵美子) と本研究は情報を共有することとなっている。本研究の実態調査の結果を情報共有することで、厚生労働省の基礎資料として活用され、新たなヘリコバクター属菌の将来の戦略構築に寄与できると考える。

文献1) Rimbara E, Suzuki M, Matsui H, Nakamura M, Morimoto M, Sasakawa C, Masuda H, Nomura S, Osaki T, Nagata N, Shibayama K, Tokunaga K. Isolation and characterization of *Helicobacter suis* from human stomach. Proc Natl Acad Sci USA. 2021;118(13): e2026337118.

（4）研究の方法及び期間（開始、終了予定を明記）研究結果公表（時期、方法を具体的に記載してください）

研究のアウトライン

- ① 保険診療もしくは検診の目的で上部消化管内視鏡検査を受ける者を対象に、血清および胃液を1000検体、多施設で収集採取する。
- ② 検体の運搬は日本通運、BML、測定はミズホメディター、BML、デンカ、北里研究所で行う。

- ③胃液(PCR法)でNHPHとピロリ菌を、血清(ELISA法)で*H. suis*の抗体価を測定する。
- ④症例登録および検査結果報告は、データシステム(ワズ・ファーム社)を用いる。
- ⑤上記により、NHPH感染症の疫学調査を行う。

1) 研究の種類・デザイン

多施設共同前向き研究、介入なし、非侵襲

2) 研究期間

倫理委員会承認後～2026年3月31日

3) 参加施設

杏林大学医学部付属病院、東海大学医学部付属病院、東京医科大学病院、大分大学医学部附属病院、青森県総合健診センター、淳風会健康管理センター倉敷、健和会病院、函館病院

4) 予定登録症例数

全体で1000例、NHPH感染率の検討で400例(検診)、上部消化管疾患のNHPH感染率の検討で600例(保険診療) ①胃MALTリンパ腫(寛解症例を除く):150例、②胃がん:150例、③胃十二指腸潰瘍(NSAIDs潰瘍を含む):150例、④胃炎:150例(ピロリ現感染胃炎、ピロリ未感染の鳥肌、霜降りなどの胃炎、なおピロリ除菌後を除く)

5) 選択基準

本研究参加施設を受診し、保険診療として上部消化管内視鏡検査を受ける患者で上記疾患の者、および検診目的で上部消化管内視鏡検査を受ける者、であり本研究の同意を得た者。

6) 検体採取、測定方法

NHPHおよびピロリ菌の感染実態調査として、胃液と血清を用いる。胃液は上部消化管内視鏡検査において検査中に吸引した胃液(廃液)を用いNHPHおよびピロリ菌に対する特異的プライマーを用いたPCRを行う。血清は診療で行う採血の残血清を用い、*H. suis*に対する抗体価測定(ELISA法)に用いる。

7) 検体の送付方法

胃液は各施設で冷凍保存し月に一回、日本通運によりミズホメディターへ送付する(UN3373,ドライアイス表示)。血清は週1～6回、検査会社のBMLに輸送を委託する。残血清はBMLの輸送により、デンカ株式会社もしくは北里研究所に再測定目的にて送付する。

8) 症例登録

①各施設の倫理審査委員会で承認が得られた者が登録を行う。②安全性が確立したワズ・ファーム社の登録システムを利用しデータ管理を行う。③各医療機関は、個人を特定できない形式に記号化した番号を用い登録し、臨床データの入力を行う。④測定結果の報告は、測定機関がデータシステムを用いて各医療機関へ報告とする。

9) 取得する患者背景情報

研究参加者の診療録より、年齢、性別、上部消化管内視鏡施行理由、ピロリ菌検査の結果・ピロリ菌除菌歴の有無、ペット飼育歴、豚ホルモン摂取歴、併存疾患(内服薬を含む)、上部消化管内視鏡検査所見など

10) 評価項目(プライマリー・エンドポイント)

(1) 主要評価項目

日本におけるNHPH感染率

(2) 副次的評価項目(セカンダリー・エンドポイント)

1. ヒト胃に感染するNHPH感染症の細菌種の解明(*H. suis*, *H. heilmannii*等)
2. NHPH感染症の患者背景(年齢、疾患、ペット飼育歴など)の評価
3. NHPH感染症の関連疾患の評価

4. NHPH 感染症の内視鏡所見の評価

5. NHPH 感染症の診断法の評価

(5) 研究対象者の選定方針 (適格基準、除外基準を明記)

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) 本研究参加施設を受診し、保険診療として上部消化管内視鏡検査を受ける患者、および検診の目的で上部消化管内視鏡検査を受ける者
- 2) 口頭および文書による本研究参加への同意が得られた者
- 3) 年齢が 20 歳以上の者

～除外基準～

- 1) 本研究参加への同意が得られない者
- 2) 本研究への同意能力が不足している者
- 3) 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

上部消化管内視鏡検査において残存胃液は観察の妨げとなるため検査中に胃液を吸引、廃棄しているが、本研究では吸引された胃液を別容器に回収して解析検体とする。内視鏡観察や必要に応じた内視鏡的処置は通常の検査と変わらずに実施する、また血液は診療で行う採血の残血清を用いるため、本研究による特有の有害事象は予想されない。

(14) 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責任/分担医師とする。

(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めないようにする。
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。

本研究で収集した試料、情報は研究中止または研究終了後5年が経過した時点で個人情報に十分注意して破棄する。電子データについては再現不可能な消去を行い、紙媒体についてはシュレッダーで裁断し破棄する。

(11) 研究機関の長への報告内容及び方法

研究代表者の徳永健吾は所属する杏林大学医学部研究倫理委員会へ本計画書と同内容の書類を提出し、倫理審査にて承認済み(承認番号:810)である。研究分担者は各施設の倫理委員会にて倫理審査を受ける承認を受ける。

なお、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、及び国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「ヒト胃に感染するピロリ菌以外のヘリコバクター属菌による感染病態の解明(20fk0108148)」(研究開発代表者：林原絵美子)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」は存在せず、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、および研究者等の研究に係る利益相反はない。さらに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全て除いたうえで、公に認知された学術集会における発表および学術誌に論文発表として公表する。

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す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

(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

下記業者へ業務委託する、委託内容は下記である。

- ① 運搬委託：株式会社BML(血清)、株式会社日本通運(胃液)
- ② 胃液PCR測定(NHPH,ピロリ菌)：株式会社ミズホメディー
- ③ 血清抗体価測定：株式会社BML、デンカ株式会社
- ④ 登録システム：株式会社ワンズ・ファーム

上記委託業務の監督は、NHPH研究推進部会副委員長であり、研究分担者である国立感染症研究所の林原 絵美子が行う。

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証することを指します。下記の項目を盛り込んでください。

- (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