

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 8日
--------	-------------

提出日 (西暦) 2022年 2月 8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に関する研究

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	<u>CITI</u> その他	<u>A</u> ・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・ <u>その他</u>	<u>A</u> ・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・ <u>その他</u>	<u>A</u> ・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・ <u>有</u>	<u>CITI</u> その他	<u>A</u> ・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	<u>CITI</u> その他	<u>A</u> ・B・C
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・ <u>その他</u>	<u>A</u> ・B・C

事務局受理日

2022年 2月 8日

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・ <input checked="" type="radio"/>	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・ <input checked="" type="radio"/>	CITI その他	Ⓐ・B・C
珍田 大輔	弘前大学附属病院消 化器血液膠原病内科	准教授	試料・情報提供	無・有	CITI その他	Ⓐ・B・C

事務局受理日

2022年 2月 8日

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】全ての検体には、個人を特定できない形式に記号化した番号を用いる。

国立感染症研究所より送付する輸送容器、輸送培地を研究協力者へ送付し、生検組織、胃液、便を輸送容器に入れ、国立感染症研究所の感染性物質輸送規程に従い、UN3393 の表示のされた輸送容器により、臨床検体としてゆうパック(日本郵政)により国立感染症研究所へ送付を行う。血清は BML により輸送する。

【情報提供】研究協力者は、個人を特定できない形式に記号化した番号を用いて、本臨床研究が契約したデータシステムを用いて登録し、臨床データの入力を行う。測定結果の報告は、測定機関からデータシステムを用いて報告とする。

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 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 に対する薬剤感受性試験の評価、NHPH 菌株のゲノム情報を用いた分子疫学的解析、便や組織学的 NHPH 感染診断法の評価を行う。NHPH の薬剤感受性調査の結果より、NHPH 除菌治療に適する抗菌薬の提言ができ、さらに分子疫学的解析により感染経路を解明し、NHPH 感染予防法を提案、新たな NHPH の病原因子を提案、NHPH 感染診断法の確立に寄与することができることより、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) および、厚生労働省科研費研究班の新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業「ヘリコバクター属菌の薬剤耐性の対策に資する研究 (21HA0501)」(研究開発代表者：柴山恵吾) と本研究は情報を共有し協力体制を作った。よって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 我々部会が行う他臨床試験「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」で NHPH 感染が陽性であった者、もしくは臨床的、組織学的、他、NHPH 感染を強く疑う者を対象とする。
- ② 通常の保険診療で行う診療内で、胃生検材料、胃液、血液、便を検体として採取する。
- ③ 検体の運搬は日本郵便、日本通運、BML、測定は国立感染症研究所、北里研究所、名古屋大学、東海大学、ミズホメディアー、BML、デンカ、日水製薬で行う。
- ④ 胃生検組織から NHPH の培養を行い、得られた菌株の薬剤感受性および全ゲノム解析を行う。さらに胃液、便、血液、生検材料を用いた診断法を評価する。
- ⑤ 症例登録および検査結果報告は、データ登録システム(ワンズ・ファーム社)を用いる。
- ⑥ 臨床情報および解析結果を統合し、NHPH に対する薬剤感受性、ゲノム解析による感染経路の同定、診断法の精度について検討を行う。

1) 研究の種類・デザイン

多施設共同前向き研究、介入なし、軽微な侵襲あり

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、弘前大学医学部附属病院、淳風会健康管理センター倉敷、健和会病院、函館病院、今後拡充予定

4) 予定登録症例数

全体で 50 例

NHPH の疫学調査はこれまで行われていないため、日本人の NHPH 感染率は明らかではないが、Tsukadaira ら²⁾ の、単施設検討では NHPH 感染率は 3.35%と報告している。「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」では 1000 例の NHPH の検討を行うため、3.35%の NHPH 感染率として、さらに NHPH 感染を強く疑う症例の登録を合計して 50 例を予定登録症例数とした。

文献 2) Tsukadaira T, et al. Prevalence, clinical features, and esophagogastroduodenoscopy (EGD) findings of non-*Helicobacter pylori* Helicobacter infection: A study of 50 cases at a single facility in Japan. *Helicobacter*. 2021 27: e12811. doi: 10.1111/hel.12811.

5) 選択基準

当部会が行う臨床試験「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」において NHPH 感染が陽性であった者、もしくは臨床的、組織学的、他、NHPH 感染を強く疑う者を対象とする。

6) 検体採取、測定方法

通常の保険診療で行う上部消化管内視鏡検査において、胃組織の採取（胃生検）、および検査中に吸引した胃液（廃液）を採取する。血清は診療で行う採血の残血清を用いる。便は自宅で採取頂く。胃生検検体は選択培地を用いて NHPH 菌株を分離後、薬剤感受性試験を行う。得られた菌株の全ゲノム配列を決定し、ゲノム情報を用いた分子疫学的解析や薬剤耐性に関連する遺伝子変異の解析を行う。胃液は PCR 法により NHPH 検出、メタゲノム解析を行う。またパラフィン包埋処理ブロックより組織標本を作製し、免疫染色により NHPH 感染を診断する。血清は *H.suis* に対する抗体価測定 (ELISA 法) に、また便は NHPH 検出のための便中抗原測定法 (開発段階) の評価に用いる。

7) 検体の送付方法

胃生検検体と便は国立感染症研究所の感染性物質輸送規程に従い、UN3393 の表示のされた輸送容器により、臨床検体としてゆうパック (日本郵政) により国立感染症研究所、名古屋大学あるいは東海大学 (予定) へ送付を行う。

胃液は冷凍にて日本通運によりミズホメディアーへ送付する (UN3373, ドライアイス表示)。血清は検査会社の BML に輸送 (測定も含めて) を委託する。残血清は BML の輸送により、再測定目的にてデンカ株式会社

もしくは北里研究所に送付する。パラフィン包埋処理ブロックもしくは組織標本は非感染性物質であるため、宅配業者に依頼し信州大学に送付する。なお全ての検体は、個人を特定できない形式に記号化した番号を用いる。

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ンズ・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、家族のピロリ菌除菌歴など

10) 評価項目

(1) 主要評価項目（プライマリー・エンドポイント）

1. NHPH の薬剤感受性の評価
2. NHPH のゲノム解析による感染経路の同定

(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
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 感染症の内視鏡所見の評価
4. NHPH 感染者における胃内細菌叢の評価
5. NHPH 感染症の血液、便、胃液、培養、組織を用いた診断法の評価

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、2024 年度の本学会の学術集会において（中間）結果を発表する。また、上記 AMED および厚労省科研費研究班の事業に得られた成果を 1 年毎に提供する。

(5) 研究対象者の選定方針（適格基準、除外基準を明記）

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/研究協力者が本研究の対象として相応しくないと判断した者
- 4) NHPH 感染診断に影響を及ぼす薬剤(抗菌薬、プロトンポンプ阻害薬)を服用中の者
- 5) 出血性素因がある者

(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としては、研究のために実施される胃内視鏡検査下生検に起因する生検後の出血である。上部消化管内視鏡検査における偶発症全般の頻度は、日本消化器内視鏡

学会・消化器内視鏡関連の偶発症に関する全国調査(2008～2012)で 0.005%とされており、極めて稀である。また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。しかし、生検後の出血の危険性については十分に考慮されなければならないため、その危険が高いと考えられる症例は担当医の判断で本試験参加を除外とする。

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ため、新たな侵襲は伴わない。また血液は診療で行う採血の残血清を用いるため、新たな侵襲は伴わず、健康被害は想定されない。

予想される利益としては、NHPH 感染症の薬剤感受性試験を調べるため、除菌治療を行う場合は、適切な抗菌薬の提言ができる。また本感染症の診断・予防・治療などの開発に貢献できる可能性がある。

(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、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責任/分担医師/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ロッカーや金庫で保管する。

(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:812)である。研究分担者、研究協力者は、各施設の倫理委員会にて倫理審査を

受け承認を得る。

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、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

(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、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、本臨床研究が契約する臨床試験賠償責任保険(Chubb 損害保険株式会社を予定)で対応する。

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

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)、日本郵便株式会社(胃生検材料、便)

2) 胃液 PCR 測定(NHPH, ピロリ菌)：株式会社ミズホメディィ

3) 血清抗体価測定：株式会社 BML、デンカ株式会社

4) 症例登録システム：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