

## 実施計画書

AMED 研究 「遺伝子関連情報を基軸にした効率的免疫抑制管理による  
革新的長期管理ロジック開発」 における 「HLA 抗体検査実態調査」

研究責任者

湯沢 賢治

国立病院機構水戸医療センター臨床研究部

〒311-3193 茨城県東茨城郡 茨城町桜の郷 280

TEL:029-240-7711 FAX:029-240-7788

E-mail:yuzawa.kenji.sg@mail.hosp.go.jp

2020 年 6 月 26 日 計画書作成

2020 年 7 月 8 日 計画書修正 v2

## 目次

1 概要 .....	4
2 目的 .....	4
3 背景 .....	4
4 対象 .....	5
4.1 選択基準 .....	5
4.2 除外基準 .....	5
4.3 募集方法 .....	5
5 方法 .....	5
5.1 試験デザイン .....	5
5.2 手順 .....	5
5.3 登録・割り付け .....	6
5.4 觀察・検査項目 .....	6
5.5 中止基準 .....	6
6 研究実施期間 .....	6
7 症例数及び設定根拠 .....	7
8 評価項目 .....	7
8.1 主要評価項目 (Primary endpoint) .....	7
8.2 副次の評価項目 (Secondary endpoint) .....	7
9 統計学的事項 .....	7
9.1 解析対象集団 .....	7
9.2 症例・データの取扱い基準 .....	7
9.2.1 欠測値 .....	7
9.3 解析方法 .....	7
9.3.1 背景因子 .....	7
9.3.2 発症率評価 .....	7

9.3.2.1 評価解析 .....	7
10 記録の収集および管理 .....	7
11 倫理的事項.....	8
11.1 インフォームド・コンセント.....	8
11.2 個人情報の保護 .....	8
12 研究費用 .....	8
12.1 資金源および利益の衝突.....	8
12.2 研究に関する費用 .....	8
13 健康被害に対する補償 .....	8
14 試料等の利用と保存.....	8
15 研究成果の公表 .....	9
16 研究組織 .....	9
16.1 研究代表者.....	9
16.2 研究事務局.....	9
16.4 研究責任者、研究分担者、研究協力者 .....	9
16.5 登録センター .....	9
16.6 統計責任者 .....	9
16.7 データマネジメント責任者 .....	9

## 1 概要

AMED 研究「遺伝子関連情報を基軸にした効率的免疫抑制管理による革新的長期管理ロジック開発」(研究代表者:江川裕人)において、移植臓器の長期成績を左右する抗 HLA 抗体について 2018 年より保険収載された「移植後の抗 HLA 抗体検査」の全国移植施設での実施状況とその結果の解釈、対応について、「HLA 抗体検査実態調査」を行う事により、その臨床的重要性、有用性を確認し、一層の普及を図り、更に他の新規検査の必要性を調査し、現在の保険診療での抗体検査の問題点を明らかにし、移植された臓器の長期生着を図る革新的長期管理ロジックを開発する。本研究では、その「HLA 抗体検査実態調査」を担い、実施する。

## 2 目的

全国の臓器移植施設での抗 HLA 抗体測定の実態調査を行い、その臨床的重要性、有用性を確認し、他の新規検査の必要性を調査し、現在の保険診療での抗体検査の問題点を明らかにし、解決策を示し、移植臓器の長期生着を図る長期管理ロジックを開発する。

## 3 背景

黎明期の生体腎移植を除き臓器移植が日本で本格的に実施されるようになってまだ肝臓で 20 年、心臓、肺に至っては 10 年である。日本における移植後長期管理は特定の施設で特定の医師が担つており、その卓越された観察力と経験に裏打ちされた判断力に負うところが多いまさに名人芸となっている。しかし、その後継者の育成は話題にはなることはあってもその方法論については議論すらされていないのが現状である。一方、臓器移植成績の向上に伴い長期生存患者は増加しており、現在の限定された施設・医師の体制ではすでに飽和状態となっており、近い将来対応が困難になり、移植難民が発生すると予想される。その解決策として最新の科学技術とエビデンスに裏打ちされた管理ロジックの確立と人材育成が急務である。

日本移植学会では、2017 年に短期・長期成績に影響の強い抗体関連拒絶克服のためにプロジェクトを立ち上げ、その一部は 2017 年に AMED 研究「臓器移植における抗体関連拒絶反応の新規治療法の開発に関する研究」(2017-2019)に採択され、新規治療薬適応拡大のための臨床研究、ガイドライン出版、遺伝子多型レジストリー作成と成果をあげた。さらに日本移植学会は、新たな専門職を創出することで、これまで術前から手術、周術期管、理、長期管理と全てを担ってきた移植外科医の負担軽減と患者の安全な管理体制確立を目指して、2020 年 1 月に移植内科医育成プロジェクトチームを立ち上げた。

本研究遂行のための体制として、日本移植学会が保険適応拡大で培った卓越した情報収集能力を持つ全臓器・全移植施設ネットワーク(日本移植学会保険診療委員会)と AMED 江川班・AMED 大段班で確立した遺伝子バンクを備えた 1000 例のレジストリーと遺伝子関連情報解析システム(日本移植学会トランスレーショナル委員会)と数々のガイドラインを出版した日本移植学会医療標準化・検査委員会が整っている。

## 4 対象

### 4.1 移植施設一次調査

日本移植学会、日本臨床腎移植学会、日本肝移植研究会、日本小腸移植研究会、日本心臓移植研究会、日本肺および心肺移植研究会ならびに日本膵・膵島移植研究会に登録された 177 医療機関(279 診療科)

### 4.2 移植施設二次調査

移植施設一次調査で抗 HLA 抗体スクリーニングで陽性となった者

### 4.3 検査施設調査

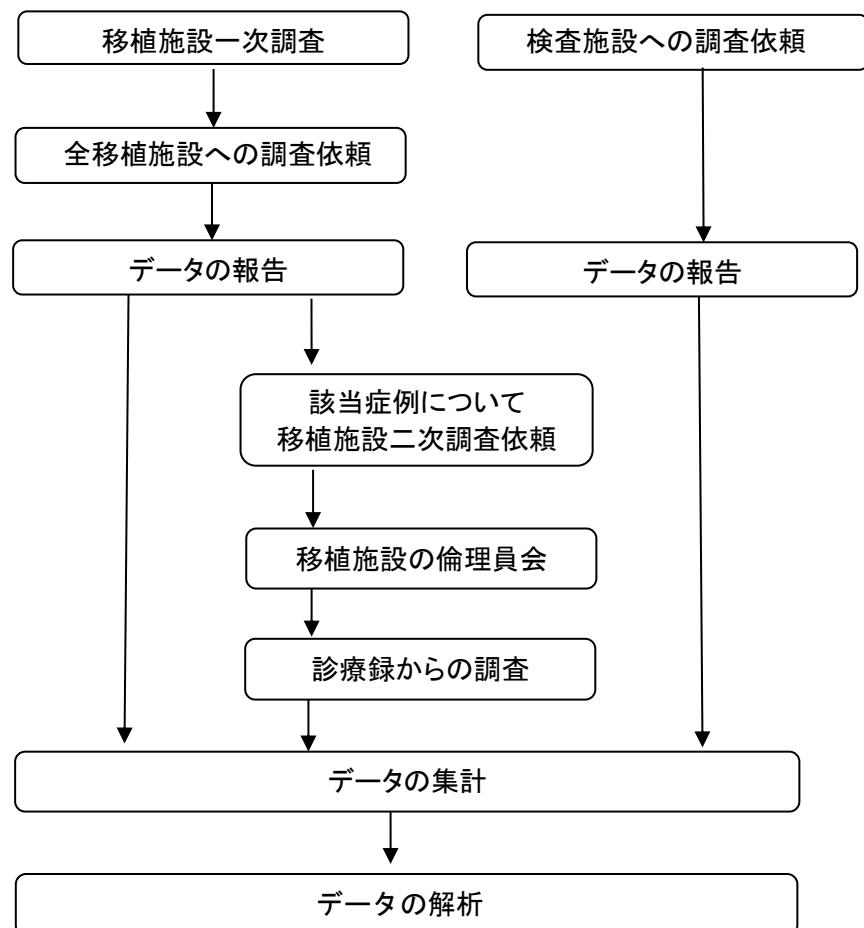
抗 HLA 抗体スクリーニング検査、抗体特異性同定検査を請け負っている商業検査施設および外部からの検査を請け負っている移植施設

## 5 方法

### 5.1 試験デザイン

多施設共同観察試験

### 5.2 手順



### 5.3 登録・割り付け

日本移植学会、日本臨床腎移植学会、日本肝移植研究会、日本小腸移植研究会、日本心臓移植研究会、日本肺および心肺移植研究会ならびに日本膵・膵島移植研究会に登録された  
177 医療機関(279 診療科)

### 5.4 観察・検査項目

#### 1 移植施設一次調査

抗 HLA 抗体検査についてのプロトコール(実施頻度、実施時期)、  
抗 HLA 抗体(スクリーニング検査)陽性者への対応プロトコール、  
2019 年 4 月 1 日時点での外来通院移植患者数、  
2019 年 4 月 1 日から 2020 年 3 月 31 日までの検査について  
抗 HLA 検査(スクリーニング検査)数および陽性者数  
抗 HLA 検査(抗体特異性同定検査)数および結果の概略

#### 2 移植施設二次調査

患者背景； 性別、年齢(歳台)、移植臓器、移植後年数、HLA 適合度、免疫抑制剤、  
拒絶反応歴、合併症歴、術前及び術後抗体検査歴、感染症、  
移植臓器機能、その他  
抗 HLA 抗体(抗体特異性同定検査)施行日および結果  
移植臓器生検の有無および結果  
治療方法  
治療後の経過  
生検以外の他の併用検査(C1q、C3d、IgG サブクラス解析など)の有無および結果

#### 3 検査施設調査

抗 HLA 検査(スクリーニング検査)受託施設数、受託数および陽性者数  
抗 HLA 検査(抗体特異性同定検査)受託施設数、受託数および結果の概略

### 5.5 中止基準

下記事項が認められた場合には、担当医師の判断により中止する。

- 1) 登録後に選択・除外基準違反が判明した場合
- 2) その他、担当医師が、調査が困難と判断した場合

## 6 研究実施期間

倫理審査委員会承認後～2021 年 3 月 31 日

## 7 症例数及び設定根拠

日本移植学会、日本臨床腎移植学会、日本肝移植研究会、日本小腸移植研究会、日本心臓移植研究会、日本肺および心肺移植研究会ならびに日本膵・膵島移植研究会に登録された 177 医療機関(279 診療科)とするが、これは日本移植学会がリツキサン使用実態調査で対象とした施設である。われわれの調査ネットワークでは施設の実施担当者と調査の重要性について情報共有できており、先行研究においても実施施設の 95%から回答を得ている。本研究の調査においてもデーター収集・回収・管理を先行研究と同じ会社に外注する。

## 8 評価項目

### 8.1 主要評価項目 (Primary endpoint)

移植施設における抗 HLA 抗体検査(スクリーニング検査および抗体特異性同定検査)実施率、検査結果の陽性率、治療方法、治療後の経過、生検および他の併用検査(C1q、C3d、IgG サブクラス解析など)の結果

### 8.2 副次的評価項目 (Secondary endpoint)

検査施設における抗 HLA 抗体検査(スクリーニング検査および抗体特異性同定検査)実施数、結果の陽性率

## 9 統計学的事項

### 9.1 解析対象集団

収集された結果を解析対象集団と定める。

### 9.2 症例・データの取扱い基準

#### 9.2.1 欠測値

欠測値は補完しない。

### 9.3 解析方法

#### 9.3.1 背景因子

移植施設一次調査、二次調査、検査施設調査について

背景因子に関して、群を分け、群別に、頻度分布・基礎統計量(平均値、中央値、最小値、最大値)を求める。

#### 9.3.2 結果の評価

##### 9.3.2.1 評価解析

結果について、各群の間で検定を行う。(Kaplan Meier 法および Log-rank test、 $\chi^2$  乗検定など)

## 10 記録の収集および管理

本研究で用いる記録用紙と提出期限は以下のとおりである。

記録用紙： 移植施設一次調査 施設報告書 (調査終了後速やかに破棄する)

移植施設二次調査 症例報告書 (調査終了後速やかに破棄する)

検査施設調査	施設報告書（調査終了後速やかに破棄する）
提出期限：移植施設一次調査	調査依頼後1ヶ月
移植施設二次調査	一次調査集計後に調査依頼し、依頼後2ヶ月
検査施設調査	調査依頼後1ヶ月

## 11 倫理的事項

本研究に関与するすべての者は、「ヘルシンキ宣言」および「人対象医学系研究倫理指針」に従って、本研究を実施する。

- ・ヘルシンキ宣言(世界医師会、1963年採択、2013年修正)
- ・人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(厚労省・文科省、2014年、2017年一部改正)

### 11.1 インフォームド・コンセント

移植施設一次調査および検査施設調査では、施設への調査であり、個人情報を必要とするはない。移植施設二次調査は既存の診療録記載事項からの調査であり、インフォームド・コンセントを要しないが、実施に当たっては、各施設の倫理委員会で承認を得て、本研究の実施については各施設で公示する。

### 11.2 個人情報の保護

研究に関するデータを取り扱う際は、患者の個人情報保護に最大限の努力を払う。

症例報告書を作成する際には、個人を識別する情報の全部または一部を取り除き、代わりに識別コードを付し、連結可能匿名化を行なう。対応表は、個人情報管理者が、施錠された書庫にて厳重に保管する。

本研究で得られたデータを当該医療機関外へ提供する際には、対応表は提供せず、連結不可能匿名化されたデータのみを提供する。

学会や論文等で研究成果を発表する場合も、個人を特定できる情報を明らかにすることは決して行なわない。

## 12 研究費用

### 12.1 資金源および利益の衝突

本研究は国立研究開発法人日本医療開発研究機構（AMED）研究開発費の資金提供を受けて実施するものである。本研究に関して、起こり得る利害の衝突や開示すべき利益相反はない。

### 12.2 研究に関する費用

本研究期間中の移植患者の検査、治療にかかる医療費は通常の診療の範囲内であり、健康保険制度でまかなわれる。本調査研究のために特別に費用負担が生ずることはない。

## 13 健康被害に対する補償

本研究は診療録からの観察研究であるから、健康被害の発生はない。

## 14 試料等の利用と保存

研究に使用する患者検体はない。

## 15 研究成果の公表

本研究の結果は、しかるべき学会に発表し、論文として報告する。学会発表および論文投稿に関しては、研究代表者および分担分担者により協議し、決定する。

## 16 研究組織

### 16.1 研究代表者

湯沢 賢治  
国立病院機構水戸医療センター 臨床研究部  
〒311-3193 茨城県東茨城郡 茨城町桜の郷 280  
E-mail: yuzawa.kenji.sg@mail.hosp.go.jp

### 16.2 研究事務局

国立病院機構水戸医療センター 臨床研究部 移植医療研究室  
〒311-3193 茨城県東茨城郡 茨城町桜の郷 280  
TEL:029-240-7711 FAX:029-240-7788

### 16.3 研究責任者、研究分担者、研究協力者

研究責任者	湯沢 賢治	国立病院機構水戸医療センター・臨床研究部・部長
研究分担者	中川 健	東京歯科大学市川総合病院・泌尿器科・教授
	手良向 聰	京都府立医科大学・医学研究科・教授
	江川 裕人	東京女子医科大学・消化器外科・教授

### 16.4 登録センター

名称:国立病院機構水戸医療センター 臨床研究部 移植医療研究室  
責任者:湯沢賢治  
〒311-3193 茨城県東茨城郡茨城町桜の郷 280  
TEL:029-240-7711 FAX:029-240-7788

### 16.5 統計責任者

名称: 京都府立医科大学大学院 生物統計学  
責任者:手良向 聰  
所在地:京都府立医科大学大学院 生物統計学教室  
TEL: 0285-58-7306 Fax: 0285-44-9792

実施計画書の作成支援(統計的事項)、統計解析計画書の作成、データの解析・集計などの統計的事項に関わる業務を行う。

### 16.6 データマネジメント責任者

名称:国立病院機構水戸医療センター 臨床研究部 移植医療研究室  
責任者:湯沢賢治

〒311-3193 茨城県東茨城郡茨城町桜の郷 280

TEL:029-240-7711 FAX:029-240-7788

データベースが症例報告書の内容を正確に反映するように適正なデータ管理を行う。