

臨床研究

日本アフェシスレジストリ

研究計画書

研究代表者：日本アフェシス学会 理事長 山路 健

2024年11月1日 第2.1版作成

1. 研究の背景

アフェレシス治療は、血中の病因物質を除去し、病態の改善につなげる治療法であり、慢性腎不全に対する血液透析以外の血液浄化療法を示す。このため、アフェレシス治療には、広義の血漿交換療法（単純血漿交換、二重濾過血漿分離交換法、血漿吸着）、血液吸着療法、持続的腎代替療法が含まれ、さらにアフェレシスの膜分離技術を使用するため、腹水濾過濃縮再静注法もアフェレシスに含まれる。

このように、多くの治療法がアフェレシス療法には含まれ、その対象疾患についても多くの疾患が含まれる。例えば、血漿交換療法では、保険適応疾患は 24 疾患にも及ぶ。しかし、実際にわが国で現在どのようにアフェレシス療法がおこなわれているか、全国規模の調査は行われていない。過去には、何度かアンケート形式で本学会が調査を行ったことがあったが、回収率は必ずしも高くはなく、全体像をつかむには至っていない。こうした背景に、アフェレシス治療は血液透析治療などと異なり、様々な施設で施行可能であり、治療も短期間の治療にとどまることが挙げられる。このため、必ずしも高い回収率が得られず、そもそも想起法によるアンケート調査では、十分な情報が得られなかったという欠点があった。

今回、日本アフェレシス学会では、疾患レジストリに関するワーキンググループを立ち上げ、わが国のアフェレシス治療の現状について調査を行うこととした。認定施設(全国 100 施設)および希望参加施設を対象とした、ウェブ登録システムの構築を予定している。従来のアンケート形式の調査に比較して、協力が得られると考えられる施設を対象として、随時登録を可能とすることで、回収率の向上が期待される。

2. 研究の目的及び意義

本研究は、日本アフェレシス学会が学会主導として行う。各共同研究施設において行われたアフェレシス治療に関する情報を診療録から後ろ向きに収集し、大阪市立大学が運営する REDCap SaaS システムを利用して収集する。解析は、日本アフェレシス学会レジストリワーキンググループあるいは各研究施設が行う。各研究施設の倫理審査は東京大学医学部倫理委員会に委託する。

本レジストリを通じてわが国のアフェレシスの治療情報を収集し、患者背景因子、対象疾患、合併症との関連を解析することを目的としている。本研究を通じて、わが国のアフェレシス治療の現状を理解する上での助けとなるだけでなく、合併症・副作用に対する情報を収集することで、より安全にアフェレシス治療を行う上での情報が提供されることが期待される。

3. 研究対象者および適格性の基準

(1) 研究対象者

日本アフェレシス学会の認定施設およびレジストリ参加希望施設において、アフェレシス療法を行った患者を対象とする。

(2) 選択基準

① 調査対象施設において、承認日～2029年12月31日の間でアフェレシス療法を行ったすべての患者。

② 本研究への参加にあたり、オプトアウトによる拒否の申し出のない患者（代諾者が必要な場合は代諾者からの申し出を含む）。

上記を満たす患者を対象とする。

(3) 除外基準

① 患者本人（代諾者が必要な場合には代諾者）によりオプトアウトの申し出があった患者。

② 研究責任者が研究対象者として不適当と判断した患者

(4) 代諾者による同意が必要な研究対象者とその理由

アフェレシス治療は小児の患者に対しても行われ、小児領域でのアフェレシス治療の現状・安全性の把握は、重要な課題である。このため、本研究では未成年者を対象に加える。本研究の対象疾患

の年齢構成を考えると、未成年者を研究対象者に加えなければ研究自体の遂行が困難であると判断されるためである。

また、アフェレシス治療は重症・急性疾患に対して行われることも多く、こうした場合に意識レベルが維持されていない患者も対象とせざるをえない。本研究では有効なインフォームド・コンセントを与えることが困難であると考えられる研究対象者を対象に加える。本研究の対象疾患の特性から、このような研究対象者を対象に加えなければ研究自体の遂行が困難であると判断されるためである。

尚、代諾者としては、研究対象者の家族構成等を勘案して、研究対象者の意思および利益を代弁できると考えられる者を選択することを基本とし、以下の者とする。研究対象者の配偶者、成人の子、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの親近者に準ずると考えられる者

4. 研究の方法

(1) 研究の種類・デザイン

前向き観察研究（学会主導の多施設参加レジストリ、施設における情報の収集は後ろ向きに行われる）

(2) 観察の対象となる治療方法

アフェレシス療法を行った患者。治療の適応の評価、治療条件については、各施設の受け持ち医の判断による。

(3) 観察および検査項目とその実施方法

以下の項目について、観察および検査を実施し、そのデータを本研究に利用する。これらはすべて日常診療で実施される項目であり、その頻度も日常診療と同等である。

①施設情報：保有装置、装置台数

②患者基本情報：氏名(暗号化)、施設内ID(匿名化)、生年月日、性別

③治療コース情報：疾患名、治療開始日、治療終了日、バスキュラーアクセス、体重、ヘマトクリット、アルブミン値、転帰

④治療情報：治療法、日付、血液浄化装置、治療条件（処理量、補充液種類・量・濃度、抗凝固剤種類・量、投与薬剤）

⑤副作用・合併症情報：治療に関連して生じた副作用・合併症に関する情報

(4) 研究対象者の研究参加予定期間

各研究対象者は同意後、12か月の観察期間で参加する。

(5) 解析方法

組み入れられた患者の患者基本情報、治療情報、副作用・合併症情報を記述統計として集計する。また、転帰、副作用・合併症情報と、患者基本情報、治療情報との関連について解析を行う。

最終解析までの間に、レジストリワーキンググループで決めた時期に最終解析に準じた方法で、中間解析を行う。

各参加施設においても本レジストリの情報を活用して、解析を行う。その際、参加研究機関が収集した情報をパスワードを用いてダウンロードする。

(6) 研究終了後の対応

本研究終了後は、この研究で得られた成果も含めて、研究責任者は研究対象者に対し最も適切と考える医療を提供する。

5. 予想される利益および不利益

(1) 予想される利益

治療条件がレジストリ登録時に整理されることにより、本レジストリへの参加は、治療が的確に施

行されているかどうかのチェックポイントとして働く。このことから、研究対象者にとっても参加することの利益がある可能性がある。得られた結果が、今後のアフェレンス治療の改善に資されることから、研究対象者が将来定期的に治療を受ける際に利益を得られる可能性がある。

(2) 予想される不利益

本研究は日常診療による観察研究であり、検査項目や頻度も日常診療と同等であることから、本研究に参加することによる不利益は生じないと考えられる。また、匿名化された後ろ向きデータを扱うため情報漏洩のリスクもない。

6. 評価項目（エンドポイント）

(1) 主要評価項目

各種アフェレンス療法の治療対象疾患、治療条件の分布

(2) 副次的評価項目

- ① 治療対象疾患、治療条件と各種患者背景因子との関連
- ② 転帰、副作用・合併症の件数と内訳、治療条件・各種患者基礎因子との関連

7. 個々の研究対象者における中止基準

(1) 研究中止時の対応

研究責任者または研究分担者（以下、研究担当者）は、次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該研究対象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研究対象者に説明する。また、中止後の研究対象者の治療については、研究対象者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

(2) 中止基準

- ① 研究対象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 本研究全体が中止された場合
- ③ その他の理由により、研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合

8. 研究の変更、中止・中断、終了

(1) 研究の変更

本研究の研究実施計画書や同意説明文書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ東京大学医学部倫理委員会（以下、倫理委員会）の承認を必要とする。

(2) 研究の中止、中断

研究担当者は、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。

- ① 研究対象者の組み入れが困難で、予定症例数に達することが極めて困難であると判断されたとき。
- ② 予定症例数または予定期間に達する前に、研究の目的が達成されたとき。
- ③ 倫理委員会により、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。

研究責任者は、倫理委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。また、研究の中止または中断を決定した時は、速やかに東京大学医学部倫理委員会委員長にその理由とともに文書で報告する。

(3) 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は速やかに研究終了報告書を東京大学医学部倫理委員会委員長に提出する。

9. 研究実施期間

倫理委員会承認後～西暦2030年12月31日（登録締切日：西暦2029年12月31日）。研究期間を延長する場合は、別途倫理委員会の承認を得る。

10. 目標症例数とその設定根拠および統計解析方法

(1) 目標症例数とその設定根拠 全体10,000例

【設定根拠】

DPCデータを用いた血漿交換療法に関する先行研究では、1施設あたりの年間入院数は中央値4であったが、年間16入院以上の施設は92施設であった¹⁾。このため、本レジストリが対象とするアフエレシス学会認定施設では、年間20入院程度が行われるものと考えられる。一方、血漿交換以外にもアフエレシス治療は数多く存在し、全アフエレシス治療は血漿交換療法の約2倍と見積もった。一方、回収率は従来のアンケートでは40～50%とされており、今回は認定施設(100施設)に限定することから、50%と見積もった。以上から年間症例数は2000症例と見積もり、5年間の全症例数は10,000例と計算した。

(2) 統計解析方法

本レジストリの目的は集計であり、記述統計を主に用いる。連続変数は平均・標準偏差、中央値・四分位範囲で、カテゴリ変数は実数と割合とで集計を行う。

二群間の比較、あるいは他群間の比較については、変数の性質によって、t検定、ANOVA、Mann-WhitneyのU検定、 χ^2 乗検定を使用する。

多変量解析については、多重線形回帰、ロジスティック回帰分析をそれぞれアウトカム変数の性質によって使い分ける。

生存時間解析については、単変量ではKaplan Meier法、多変量ではCox比例ハザードモデルを用いる。基本的には、記述統計が目的であり、中止・脱落例、欠測値の補完は行わず、それぞれ中止・脱落、不明として集計を行う。また、検定からはいずれも除外を行う。

11. 研究対象者の人権に対する配慮および個人情報の保護の方法

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（以下倫理指針）」を遵守して実施する。

研究実施に係る情報を取扱う際は、研究対象者の個人情報とは無関係の符号又は番号との対応表を作成のうえ、どの研究対象者の情報であるかが直ちに判別できないよう匿名化して管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。対応表は各施設の研究責任者の下で管理される。外部機関から情報の提供を受ける場合は、提供元機関にて上記のように匿名化された番号を使用し、対応表の提供を受けない。研究結果は、研究対象者にプライバシー上の不利益が生じないように、適切に匿名化されていることを確認したうえで公表を行う。研究の目的以外に、研究で得られた研究対象者の情報を使用しない。

本研究は、協力研究施設において診療録から後ろ向きに収集された情報を、レジストリにおいて前向きに収集するものである。協力研究施設において後ろ向きに収集されるデータであるため、侵襲を伴わず、介入も行わない。さらに匿名化したデータのみを収集する。

本研究は、以下のような特性を持つ。① アフエレシス治療は、救急領域の疾患が対象となるため、インフォームドコンセントを得ることが困難である患者が対象となる場合がほとんどである。② 対象患者数・施設数多いことから、インフォームドコンセントを取得した場合には、匿名化したデータの収集のために、新たに個人情報が記載された同意書等が多数発生する結果となり、配慮すべき個人情報自体を増大させる結果となる。③ 治療条件がレジストリ登録時に整理されることにより、本レジストリへの参加は、治療が的確に施行されているかどうかのチェックポイントとして働く。このことから、研究対象者にとっても参加することの利益があり、参加しないことによる不利益が生じる可能性がある。④ 研究対象者が定期的に治療を受ける際に、本レジストリから得られた適正な治療の情報・安全性情報から利益を得られる可能性がある。⑤ 同様な疾患の患者に対するアフエレシス治療の発展に貢献できる可能

性がある。⑥研究対象者にとって、匿名化された情報が登録・収集されるため、負担・リスクの観点から参加することによる不利益は少ない。⑦本研究は学会主導であり、得られた結果は公益性が高いものと考えられる。

こうしたことから、本研究は、共同研究施設からの情報登録を伴うが、指針第5章第12-1(3)アにおいて推奨されている文章によるインフォームド・コンセントの取得については困難が予想される。このため、同意取得においては、指針第5章第12の7(2)に基づいて、添付資料3,4に示すようなオプトアウトの機会を多段階で設け、オプトアウトの意思を期間内に表明しなかった患者に対しては、研究への参加の同意を得たとみなすこととする。

なお、指針の第5章第12の1(1)に定められる、情報の提供・収受の記録についても、REDCap SaaSシステム自体で、記入日時、記入者の情報が保存される。その結果、情報を提供する施設側での提供に関する記録については自動で保管される。また、日本アフェレシス学会側で、提供・収受の記録についての定期的なシステム上での監査と、手続きの確認、さらには記録の保管を行うこととしている。

1 2. 同意取得方法

主任施設用のオプトアウト文書をアフェレシス学会ホームページに記載し、オプトアウトの機会を設ける。また、各共同研究施設では共同研究施設用のオプトアウト文書を各施設のHP等に掲載し、オプトアウトの機会を設ける。

1 3. 研究対象者の健康被害に対する補償

本研究は観察研究であり、日常診療を行って研究対象者の情報を利用するものである。また、試料等の採取は行われない。従って、本研究に伴う研究対象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。

1 4. 研究対象者の費用負担

本研究は、通常の保険診療内で行われるため、研究に参加することによる患者の費用負担は発生しない。

1 5. 情報の保管及び廃棄と研究結果の公表

研究責任者は、研究終了後、本研究に関わる情報を個人情報に注意して廃棄する。

また、本研究に関わる情報を、研究期間終了後5年間保管し、その後は個人情報に注意して廃棄する。

研究担当者は、本研究の成果を関連学会等において発表することにより公表する。

1 6. 研究資金および利益相反

本研究は、日本アフェレシス学会が拠出する費用で実施する。また、本研究の研究担当者は、「利益相反マネジメント規程」の規定に従って、利益相反マネジメント委員会に必要事項を申告し、必要に応じてその審査と承認を得るものとする。

1 7. 研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

【研究代表者】

日本アフェレシス学会 理事長 山路健

(東京都文京区本郷3-1-3, 順天堂大学 医学部附属病院 順天堂医院)

【研究責任者】

日本アフェレシス学会 レジストリワーキンググループ長 伊藤孝史

(千葉県市原市姉崎 3426-3 帝京大学ちば総合医療センター)

【研究事務局】

帝京大学ちば総合医療センター 第三内科 伊藤孝史

(日本アフェレシス学会レジストリワーキンググループ 委員長)

順天堂大学 医学部 膠原病内科学 草生真規雄

(日本アフェレシス学会レジストリワーキンググループ 副委員長)

日本文理大学 保健医療学部 小野寺博和

(日本アフェレシス学会レジストリワーキンググループ 委員、データ管理者)

日本アフェレシス学会事務局

(東京都新宿区大久保2-4-12 新宿ラムダックスビル10階 株式会社春恒社 学会事業部内)

【参加施設】

別紙参照

<連絡先>

日本アフェレシス学会事務局

(東京都新宿区大久保2-4-12 新宿ラムダックスビル10階 株式会社春恒社 学会事業部内)

TEL 03-5291-6231

18. 参考資料・文献リスト

1) 花房規男, 碓井知子, 櫻井仁子ら. わが国の血漿交換療法の実況把握の試み DPC データによる解析. 日本アフェレシス学会雑誌. 34(suppl): 113, 2015.