

疫学研究倫理審査申請書

平成31年3月11日

茨城県疫学研究合同倫理審査委員会
委員長 中村 好一 殿

所属 茨城県衛生研究所
所属長 池田良明 印
研究責任者 永田紀子

下記の研究について貴委員会における審査を申請いたします。

受付番号（※事務局で記載）

1	研究課題名 「茨城県内におけるカルバペネム耐性菌等の実態調査」に関する研究
2	研究者名 研究調整監兼企画情報部長 永田紀子，細菌部技師 相原義之， 細菌部長 岩間貞樹，細菌部主任 山城彩花，細菌部主任 木澤千里 細菌部主任研究員 小川郁夫，細菌部技師 中本有美，細菌部技師 海野友梨
3	研究期間 平成31年4月1日～平成34年3月31日
4	研究の目的と研究の種類（介入研究・観察研究） (1) 目的 カルバペネム耐性菌由来感染症の届出は近年増加しており，公衆衛生上の問題となっている。カルバペネム耐性菌由来感染症は治療に使用できる抗菌薬が限定されるために難治性であることが多く，医療現場で警戒されている。特に，カルバペネマーゼ産生菌（カルバペネム耐性菌の一部）は，多剤耐性傾向・プラスミドの水平伝播による蔓延という特徴を有するため，院内感染起因菌となるリスクが非常に高く，検出状況の把握が強く求められている。茨城県衛生研究所では，カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染症をはじめ，感染症法に基づく薬剤耐性菌感染症の届出がなされた際，原因菌株の収集および薬剤耐性遺伝子解析を実施し，カルバペネマーゼ産生菌の検出の有無を調査している。しかし，薬剤耐性菌保菌者の大部分を占める無症状保菌者は薬剤耐性菌感染症の届出対象外となることから，茨城県において検出されている薬剤耐性菌の大部分が収集・解析対象外となっており，カルバペネマーゼ産生菌の検出状況も含め，詳細は明らかとなっていない。 そこで，本研究では県内医療機関と連携をとり，協力の得られた医療機関において検出された無症状保菌者由来の薬剤耐性菌について収集・解析を行う。従来の行政検査に加え，感染症発生動向調査事業では検査対象外となる薬剤耐性菌についても解析を行うことで，茨城県における薬剤耐性菌の実態をより詳細に把握する。また，臨床特に注意が必要な薬剤耐性菌（カルバペネマーゼ産生菌等）が検出された場合は，次世代シーケンサーを用いたプラスミド解析を行い，保有するプラスミドの特徴を解析する。 (2) 研究の種類 観察研究

5 研究実施計画

県内の協力医療機関において患者から検出されたカルバペネム耐性菌等と対象とする。また、研究開始以前に検出された菌株についても、医療機関の協力が得られた場合は対象とする。

医療機関は患者からカルバペネム耐性菌等が検出された場合、別添の「茨城県内におけるカルバペネム耐性菌等の実態調査に関する調査票」に基づき、疫学情報（年齢、性別、治療歴等）を可能な範囲で収集し、匿名化した上で菌株とともに衛生研究所へ郵送する。衛生研究所は提供された菌株について薬剤耐性遺伝子検査を実施する。その結果、臨床上特に注意が必要な薬剤耐性菌（カルバペネマーゼ産生菌等）であると判断した場合は、次世代シーケンサーを用いた詳細な薬剤耐性菌のプラスミド解析を実施する。また、感染症法に基づき届出がされたカルバペネム耐性菌等についても、臨床上特に注意が必要な薬剤耐性菌（カルバペネマーゼ産生菌等）であると判断した場合は、同様の解析を実施する。これらの解析結果と疫学情報を照らし合わせ、県内における薬剤耐性菌の実態をより詳細に把握する。

収集・解析菌株数は年間 70 検体程度を予定しているが、医療機関での検出状況や研究の進捗状況により前後すると考えられる。

6 研究実施にあたっての倫理上の問題点

- ・研究に使用する薬剤耐性菌は、医療機関において診断・治療のために分離されたものであり、検体採取に伴う明らかな不利益はない。
- ・本研究では、患者から分離された薬剤耐性菌を検体としており、薬剤耐性菌の遺伝子およびプラスミドのみを解析し、ヒト個人の遺伝子が解析されることはない。
- ・菌株および疫学情報は匿名化されており、氏名、住所（市町村を除く）の情報を含まないため、個人が特定されることはない。
- ・収集した検体（薬剤耐性菌）は、衛生研究所食品細菌第1検査室(BSL2)の鍵付き冷凍庫に保管する。個人情報（患者疫学情報）は、医療機関より匿名化された状態で紙媒体にて収集し、鍵付きのキャビネットに保管する。薬剤耐性菌遺伝子解析情報は、電子データで衛生研究所細菌部のパソコンに暗号化(暗号化ソフト：アタッシュケース)して保管する。なお、衛生研究所内部への立ち入りにはパスワードが必要であり、入室が管理されている。そのため、関係者以外は立ち入りができず、閲覧できないよう管理され、所外に持ち出されることはない。
- ・研究成果の公表にあたっては、氏名及び住所(市町村を除く)の患者情報は除くため、個人が特定される可能性はない。

7 共同研究機関

国立感染症研究所（病原体ゲノム解析研究センター、薬剤耐性研究センター、感染症疫学センターを含む）

国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセンター

全国地方衛生研究所

県内協力医療機関（各施設において倫理審査委員会の承認を取得予定。取得後、各医療機関の HP 等を通して、オプトアウト表示を行う）

県内保健所

県保健福祉部疾病対策課

県内協力医療機関以外の共同研究機関は、研究方法や結果の解釈について指導・助言を得るものであり、個人情報扱うことはないため、当該機関の倫理審査は必要ないと考えられる。

8 備考（本計画を研究機関で了承した際の意志決定方法（例：施設内の諮問機関の了承を得た場合には諮問機関名、審議年月日等）を記載すること。）

(注) 研究計画書^{*}を添付すること。 ^{*}別紙様式例を参照

研究計画書

平成31年3月11日

所属 茨城県衛生研究所
研究責任者 永田紀子

下記の研究をしたいので研究計画書を提出いたします。

1 研究課題名

「茨城県内におけるカルバペネム耐性菌等の実態調査」に関する研究

2 研究者職氏名

(1) 研究責任者

研究調整監兼企画情報部長 永田紀子

(2) 研究実施担当者

細菌部技師 相原義之

細菌部長 岩間貞樹, 細菌部主任 山城彩花, 細菌部主任 木澤千里,

細菌部主任研究員 小川郁夫, 細菌部技師 中本有美, 細菌部技師 海野友梨

3 研究予定期間

平成31年4月1日～平成34年3月31日

4 研究の目的

カルバペネム耐性菌由来感染症の届出は近年増加しており、公衆衛生上の問題となっている。カルバペネム耐性菌由来感染症は治療に使用できる抗菌薬が限定されるために難治性であることが多く、医療現場で警戒されている。特に、カルバペネマーゼ産生菌（カルバペネム耐性菌の一部）は、多剤耐性傾向・プラスミドの水平伝播による蔓延という特徴を有するため、院内感染起因菌となるリスクが非常に高く、検出状況の把握が強く求められている。茨城県衛生研究所では、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染症をはじめ、感染症法に基づく薬剤耐性菌感染症の届出がなされた際、原因菌株の収集および薬剤耐性遺伝子解析を実施し、カルバペネマーゼ産生菌の検出の有無を調査している。しかし、薬剤耐性菌保菌者の大部分を占める無症状保菌者は薬剤耐性菌感染症の届出対象外となることから、茨城県において検出されている薬剤耐性菌の大部分が収集・解析対象外となっており、カルバペネマーゼ産生菌の検出状況も含め、詳細は明らかとなっていない。

そこで、本研究では県内医療機関と連携をとり、協力の得られた医療機関において検出された無症状保菌者由来の薬剤耐性菌について収集・解析を行う。従来の行政検査に加え、感染症発生動向調査事業では検査対象外となる薬剤耐性菌についても解析を行うことで、茨城県における薬剤耐性菌の実態をより詳細に把握する。また、臨床上特に注意が必要な薬剤耐性菌（カルバペネマーゼ産生菌等）が検出された場合は、次世代シーケンサーを用いたプラスミド解析を行い、保有するプラスミドの特徴を解析する。

5 具体的な研究計画

県内の協力医療機関において患者から検出されたカルバペネム耐性菌等と対象とする。また、研究開始以前に検出された菌株についても、医療機関の協力が得られた場合は対象とする。医療機関は、カルバペネム耐性菌等が検出された場合、別添の「茨城県内におけるカルバペネム耐性菌等の実態調査に関する調査票」に基づき、疫学情報（年齢、性別、治療歴等）を可能な範囲で収集し、匿名化した上で菌株とともに衛生研究所へ郵送する。

衛生研究所は、提供された菌株について薬剤耐性遺伝子検査を実施する。その結果、临床上特に注意が必要な薬剤耐性菌（カルバペネマーゼ産生菌等）であると判断した場合は、次世代シーケンサーを用いた詳細な薬剤耐性菌のプラスミド解析を実施する。また、感染症法に基づき届出がされたカルバペネム耐性菌等についても、临床上特に注意が必要な薬剤耐性菌（カルバペネマーゼ産生菌等）であると判断した場合は、同様の解析を実施する。これらの解析結果と疫学情報を照らし合わせ、県内における薬剤耐性菌の実態をより詳細に把握する。

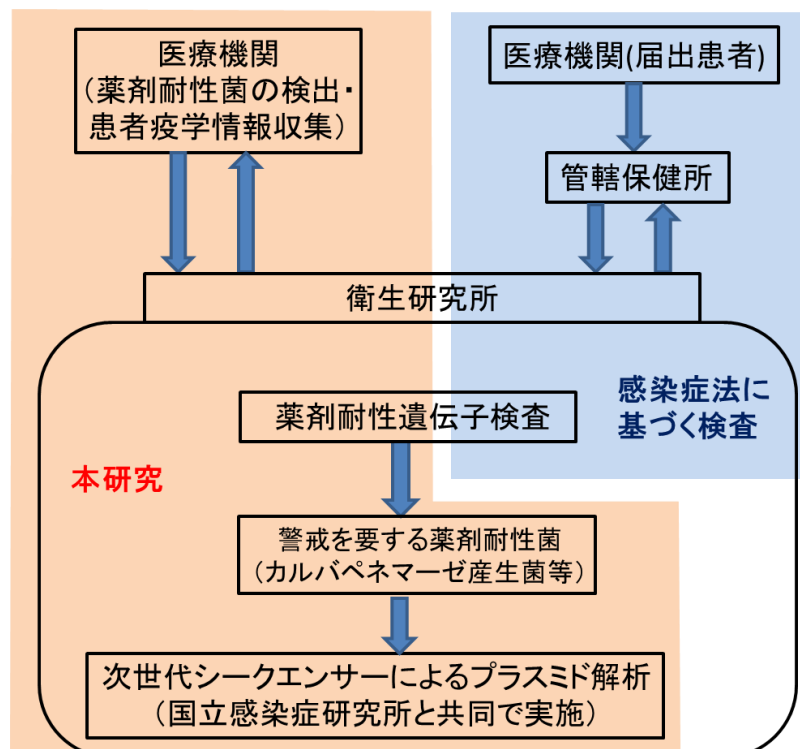
収集・解析菌株数は年間 70 検体程度を予定しているが、医療機関での検出状況や研究の進捗状況により前後すると考えられる。

<役割分担>

- 医療機関 → カルバペネム耐性菌等の検出
患者疫学情報（年齢、性別、治療歴等）の収集
菌株と患者疫学情報（匿名化したもの）の提供

- 衛生研究所 → 薬剤耐性菌遺伝子検査
次世代シーケンサーによるプラスミド解析
（カルバペネマーゼ産生菌等）
医療機関等への情報還元

<研究の流れ>



6 研究の背景及び経緯

グラム陰性菌感染症治療の切り札となるカルバペネム系抗菌薬に耐性を示す細菌（カルバペネム耐性菌）の蔓延は、そのまま難治性感染症の蔓延に繋がるため、日本のみならず全世界的に警戒されている。なかでもカルバペネマーゼ産生菌（カルバペネム耐性菌の一部）は、多剤耐性傾向・プラスミドの水平伝播による蔓延という特徴を有するため、院内感染起因菌となるリスクが非常に高く、検出状況の把握が強く求められている。

近年、カルバペネム耐性菌を原因とする感染症の届出が増加しており、公衆衛生上の問題となっている。茨城県衛生研究所では、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染症をはじめ、感染症法に基づく薬剤耐性菌感染症の届出がなされた際、原因菌株の収集および薬剤耐性遺伝子解析を実施し、カルバペネマーゼ産生菌の検出の有無を調査している。しかし、薬剤耐性菌保菌者の大部分を占める無症状保菌者は薬剤耐性菌感染症の届出対象外となることから、茨城県において検出されている薬剤耐性菌の大部分が収集・解析対象外となっており、カルバペネマーゼ産生菌の検出状況も含め、詳細は明らかとなっていない。そのため、現在検査対象外となっている無症状保菌者由来の薬剤耐性菌株についても収集・解析を行い、その実態を把握することが重要である。

7 研究方法

（研究デザイン、想定母集団とサンプルサイズの定義、曝露及び傷病アウトカムの定義、サンプルサイズ及びその設定根拠、研究データの収集方法、試料の保存方法、データ管理、データ解析の方法、データの品質管理、品質保証の手順など）

（1）研究データの収集方法

県内の協力医療機関においてカルバペネム耐性菌等が検出された場合、医療機関は別添の「茨城県内におけるカルバペネム耐性菌等の実態調査に関する調査票」に基づいて疫学情報（年齢、性別、治療歴等）を可能な範囲で収集し、匿名化した上で菌株とともに衛生研究所へ郵送する。また、倫理審査承認後は申請書を衛生研究所ホームページで公開し、使用することを広く公表する。

（2）検体、疫学情報及び資料の保存方法

収集した検体（薬剤耐性菌）は、衛生研究所食品細菌第1検査室(BSL2)内の鍵付き冷凍庫に保管する。個人情報（患者疫学情報）は、医療機関より匿名化された状態で紙媒体にて収集し、鍵付きのキャビネットに保管する。薬剤耐性菌遺伝子解析情報は、電子データで衛生研究所細菌部のパソコンに暗号化(暗号化ソフト：アタッシュケース)して保管する。なお、衛生研究所内部への立ち入りにはパスワードが必要であり、入室が管理されている。そのため、関係者以外は立ち入りができず、閲覧できないよう管理され、所外に持ち出されることはない。これらの保管責任者は、研究責任者とする。疫学情報及び検体は、論文発表から10年または研究終了から10年のうち長い方を経過するまで保管し、それ以後は廃棄する。

8 研究対象者の保護

(研究対象者におけるリスクの有無とその内容、匿名化の方法、インフォームドコンセントの必要性の有無とその取得方法、情報の機密保護に関する規定、結果公表における研究対象者個人の特定の可能性の有無など)

(1) 研究によって生じる患者への不利益及び安全性

研究に使用する薬剤耐性菌は、医療機関において診断・治療のために分離されたものであり、検体採取に伴う明らかな不利益はなく、健康被害が発生することはない。

また、検体は患者から分離された薬剤耐性菌であり、解析対象も薬剤耐性菌遺伝子および保有プラスミドのみであるため、ヒトの遺伝子が解析されることはない。

菌株および疫学情報は匿名化されており、氏名、住所（市町村を除く）の情報を含まないため、個人が特定されることはない。

(2) 患者に対する研究の内容の説明及び同意方法

本研究で収集する薬剤耐性菌や患者の疫学情報（年齢、性別、治療歴等）は、医療機関において診断・治療のために分離されたものであり、既存資料という位置づけとなる（人を対象とする医学系研究に関する倫理指針第5章、第12、1の(3)アに該当する）。そのため、患者に対する研究内容の説明および同意は不要である（協力医療機関は各施設において個別に倫理審査承認を取得。HP等を通してオプトアウト表示を行う）。また、倫理審査承認後は申請書を衛生研究所ホームページで公開し、検体を使用することを広く公表する。

(3) 個人情報保護に必要な措置

収集した検体（薬剤耐性菌）については、衛生研究所食品細菌第1検査室(BSL2)内の鍵付き冷凍庫に保管する。個人情報（患者疫学情報）については、医療機関より匿名化された状態で紙媒体にて収集し、鍵付きのキャビネットに保管する。薬剤耐性菌遺伝子解析情報は、電子データで衛生研究所細菌部のパソコンに暗号化(暗号化ソフト：アタッシュケース)して保管する。なお、衛生研究所内部への立ち入りにはパスワードが必要であり、入室が管理されている。そのため、関係者以外は立ち入りができず、閲覧できないよう管理され、所外に持ち出されることはない。

9 研究によって得られる結果及び貢献度

この研究により茨城県における薬剤耐性菌の実態（県内検出株の保有遺伝子・プラスミドの特徴、カルバペネマーゼ産生菌検出状況等）を明らかにすることは、今後の医療現場における薬剤耐性菌蔓延防止対策に寄与する。

10 研究結果の公表方法等

学会、論文等で公表するとともに、衛生研究所ホームページ等に記載する。

11 研究実施報告書の提出時期

(※研究期間が3年を超える場合のみ記載する。)

研究実施の報告は研究終了後に提出する。