

臨床研究に関するお知らせ

宮崎大学医学部附属病院消化器内科では、下記の臨床研究を実施しています。皆様「代諾者が必要な場合は(皆様及び代諾者の方)」には本研究の趣旨をご理解頂き、ご協力を賜りますようお願い申し上げます。

研究課題名：潰瘍性大腸炎患者における抗 TNF- 抗体薬中止時の 免疫調節薬併用と再燃率の検討（多施設共同後ろ向き研究）

1. 研究の概要

・潰瘍性大腸炎(Ulcerative colitis; UC)は寛解と再燃を繰り返す慢性疾患で、若年で発症することが多く、下痢や血便といった消化器症状により生活の質(quality of life; QOL)が大きく障害されます。本邦をはじめ世界中でその患者数の増加が報告されておりその治療方法を確立させることは重要です。UC は、残念ながら現時点では原因不明疾患であり、根本的な治療方法は確立されていません。しかし、近年 UC 治療薬は抗 tumor necrosis factor(TNF)- 抗体薬をはじめとした生物学的製剤などの登場により、目を見張る進歩を遂げています。抗 TNF- 抗体薬は中等症から重症 UC において寛解導入維持治療を可能にし、寛解と再燃を繰り返す疾患の自然史を改善する可能性があるかと期待されています。UC 治療において抗 TNF- 抗体薬は非常に有効な治療選択肢ですが、抗 TNF- 抗体薬は非常に高価であり、感染症や過敏反応などの有害事象も発生し得ます。また、長期投与に伴う発癌の可能性も危惧されています。したがって、抗 TNF- 抗体薬投与により寛解維持されている UC 患者における抗 TNF- 抗体薬の中止可否に関する検討は、医療経済や患者の安全面を考えると非常に重要課題です。また、抗 TNF- 抗体薬での寛解導入治療を必要とする患者のなかには、その後抗 TNF- 抗体薬での維持投与を必要としない患者群が存在する可能性が示唆されています。英国では、炎症性腸疾患患者において抗 TNF- 抗体薬を使用後1年間寛解維持できている症例では抗 TNF- 抗体薬の中止を考慮することがステートメントとして発表されていますが、中止が可能な条件は明確ではなく、安全で確実な抗 TNF- 抗体薬中止の治療戦略は確立されていないのが現実です。過去の抗 TNF- 抗体薬投与により寛解維持されている UC 患者における抗 TNF- 抗体薬の中止後の再燃率に関する検討では、長期に再燃しない患者は抗 TNF- 抗体薬中止後1から2年間で40-70%程度には見られることが報告されています。また、再燃後の抗 TNF- 抗体薬再投与に関する有効性は約80-90%とされ再投与の安全性は許容範囲内とされています。UC 患者を対象とした、抗 TNF- 抗体薬中止後の再燃に関する先行研究の多くは少数例の後ろ向き研究ですべて観察研究となっています。100人以上の UC 患者による抗 TNF- 抗体薬中止と再燃に関する先行研究のなかで、免疫調節薬(azathioprine; AZA もしくは 6-mercaptopurine; 6-MP) の併用が抗 TNF- 抗体薬中止後再燃予測因子に関連すると報告されています。しかし、単変量解析のみの検討で交絡因子(性別、年齢、CRP、抗 TNF- 抗体薬投与歴、中止抗 TNF- 抗体薬の種類、病型、中止理由、中止時の

作成日

2021年1月17日 第1版作成

WBC 値、罹病期間、抗 TNF- α 抗体薬維持投与期間、内視鏡所見)を十分に検討した解析はされていません。今回我々は、抗 TNF- α 抗体薬投与で寛解維持投与されている UC 患者において、抗 TNF- α 抗体薬中止時における免疫調節薬併用の有無がその後の再燃と関連するかについて、多施設共同コホート研究で交絡を十分に調整した検討を行うこととしました。

本研究は、本学においては、以下の研究体制で実施する。

【実施責任者】

山本 章二郎 宮崎大学医学部附属病院消化器内科学

【主任研究者】

市成 直樹 宮崎大学医学部附属病院消化器内科学

【分担研究者】

平田 智也	宮崎大学医学部附属病院消化器内科学講座
吉田 直樹	宮崎大学医学部附属病院消化器内科学講座
田村 穂高	宮崎大学医学部附属病院消化器内科学講座
畑田 紘志	宮崎大学医学部附属病院消化器内科学講座
内山 尚美	宮崎大学医学部附属病院消化器内科学講座
小川 宗一郎	宮崎大学医学部附属病院消化器内科学講座
瀬戸口 翔子	宮崎大学医学部附属病院消化器内科学講座
押川 一達	宮崎大学医学部附属病院消化器内科学講座
宮後 冨	宮崎大学医学部附属病院消化器内科学講座
石川 祐太郎	宮崎大学医学部附属病院消化器内科学講座
黒木 大介	宮崎大学医学部附属病院消化器内科学講座
鈴木 翔	宮崎大学医学部附属病院消化器内科学講座

【連絡先】

宮崎大学医学部附属病院消化器内科	医局	TEL 0985-85-9240・・・(内線)
同	病棟	TEL 0985-85-1745・・・(内線)
同	外来	TEL 0985-85-1510(代表)・・・(内線)

【研究事務局】

名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器内科 講師 尾関 啓司

Tel 052-851-5511

Fax 052-852-0952

E-mail keozeki@med.nagoya-cu.ac.jp

- この研究は、本学と下記の研究機関との間で、法令等に準拠して作成した共通の研究計画書に基づいてグループを形成し、共同研究として実施されます。したがって、本研究に参加する研究機関は、共通の研究目的と実施計画の下に一体的に学術研究活動を行っており

ます。

他の参加予定施設

名古屋市立大学病院 消化器内科
北里大学北里研究所病院 炎症性腸疾患先進治療センター
JCHO 東京山手メディカルセンター 消化器内科
杏林大学医学部付属病院 消化器内科
京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 医療疫学分野
大阪大学医学部附属病院 消化器内科
京都大学大学院医学研究科 地域医療システム学講座
宮崎大学医学部附属病院 消化器内科

2. 目的

本研究の目的は、抗 TNF- 抗体薬で寛解維持されている UC 患者において、抗 TNF- 抗体薬中止時における免疫調節薬 (AZA ないし 6-MP) 併用の有無が、その後の UC 再燃と関連するかを検証することです。免疫調節薬併用患者における再燃率低下が示されれば、抗 TNF- 抗体薬中止時に免疫調節薬併用の有無により中止を決断する判断の一助にすることができ、UC 患者の寛解維持率の向上につながる可能性があるため、意義のある研究と考えられます。なお、本研究は、炎症性腸疾患の分野における、新たな知見を目的とする学術研究活動として実施されるものである。

3. 研究実施予定期間

この研究は、倫理委員会承認後から 2025 年 3 月まで行われます。

4. 対象者

2010 年 6 月 1 日から 2019 年 3 月 31 日までに潰瘍性大腸炎と診断され、抗 TNF- 抗体薬治療中止を実施した患者です。抗 TNF- 抗体薬治療中止を実施した患者の診療データを 2020 年 3 月 31 日まで追跡調査します。

5. 方法

研究デザイン: 多施設・後ろ向きコホート研究

2010 年 6 月 1 日から 2019 年 3 月 31 日までに研究参加施設で潰瘍性大腸炎と診断され、抗 TNF- 抗体薬治療中止を実施した患者の診療データを 2020 年 3 月 31 日まで追跡して検討を行います。対象となる方のカルテから性別、抗 TNF- 抗体薬中止時の年齢、喫煙の有無、病型、抗 TNF- 抗体薬導入時の臨床的重症度、UC 確定診断日、抗 TNF- 抗体薬中止時までの罹病期間、抗 TNF- 抗体薬治療歴、抗 TNF- 抗体薬の寛解維持投薬継続期間、抗 TNF- 抗体薬中止時の血液検査 (WBC 値、CRP 値)、抗 TNF- 抗体薬中止時の併用内服薬 (免疫調節薬 (AZA ないし 6-MP)、5-アミノサリチル酸製剤; 5-ASA、アロプリノール、抗 TNF- 抗体薬中止時併用免疫調節薬投与量、抗 TNF- 抗体薬中止理由、中止した抗 TNF- 抗体薬の種類 (IFX, ADA, GLM)、抗 TNF- 抗体薬中止後再燃の有無、抗 TNF- 抗体薬中止後再燃までの期間、抗 TNF-

抗体薬中止後手術移行の有無、抗 TNF- 抗体薬中止後手術移行までの期間、抗 TNF- 抗体薬中止後免疫調節薬の継続投与期間、抗 TNF- 抗体薬中止後の入院を有する有害事象発生の有無、抗 TNF- 抗体薬中止時下部内視鏡検査所見、抗 TNF- 抗体薬中止後の観察期間中での脱落の有無、抗 TNF- 抗体薬中止後の観察終了日といった項目を収集します。

収集された情報はデータセンターへ送付され、解析されます。この際、患者様の ID 情報は含まない形で送付いたします。

主要評価項目（メインアウトカム）

抗 TNF- 抗体薬中止後の再燃率

副次評価項目（サブアウトカム）

副次解析として、交絡因子の項目（年齢、性別、病型、抗 TNF- 抗体薬中止時の CRP 値、抗 TNF- 抗体薬中止時の WBC 値、抗 TNF- 抗体薬治療歴の有無、抗 TNF- 抗体薬中止時までの罹病期間、抗 TNF- 抗体薬の寛解維持投薬継続期間、抗 TNF- 抗体薬中止理由、抗 TNF- 抗体薬の種類、下部内視鏡検査所見、抗 TNF- 抗体薬導入時の臨床的重症度、喫煙の有無、抗 TNF- 抗体薬中止時併用免疫調節薬投与量、抗 TNF- 抗体薬中止後免疫調節薬の継続投与期間、抗 TNF- 抗体薬中止後の入院を有する有害事象発生の有無、抗 TNF- 抗体薬中止後手術移行の有無のうち再燃に関わる可能性のある因子を探索的に検討します。

個人情報管理者の選定

宮崎大学医学部附属病院消化器内科 氏名 市成 直樹

6. 費用負担

この研究を行うにあたり、対象となる方が新たに費用を負担することは一切ありません。

7. 利益および不利益

この研究にご参加いただいた場合の利益・不利益はありません。参加を拒否された場合でも同様です。

8. 個人情報の保護

研究にあたっては、対象となる方の個人情報を容易に同定できないように、数字や記号などに置き換え、「匿名化された試料・情報（どの研究対象者の試料・情報であるかが直ちに判別できないよう、加工又は管理されたものに限る）」として使用いたします。

9. 研究に関する情報開示について

ご希望があれば、研究計画および研究方法についての資料を閲覧することができます。ご希望がある場合は、下記連絡先へ遠慮無く申し出てください。ただし、研究の独創性確保（あるいは、特許に関わる事象）に支障のない範囲内で情報開示を行います。

10. 研究資金および利益相反について

この研究は、日本炎症性腸疾患学会から研究資金の援助を受けて実施されます。本学においては、実施責任者が所属する診療科の法人運営費で賄われます。

なお、本研究の実施責任者と分担研究者は、本研究に関連する企業および団体等からの経済的な利益の提供は受けていないため、利益相反注 1) はありません。

注 1) 臨床研究における利益相反とは、研究者が当該臨床研究に関わる企業および団体等から経済的な利益（謝金、研究費、株式、医薬品・医療機器、検査・解析サービス等）の提供を受け、その利益の存在により臨床研究の結果に影響を及ぼす可能性がある状況のことをいいます。

11. 研究成果の公表

この研究で得られた研究成果を学会や医学雑誌等において発表します。この場合でも個人を特定

できる情報は一切利用しません。

12. 参加拒否したい場合の連絡先

この研究に参加したくない(自分のデータを使ってほしくない)方は下記連絡先へ遠慮無く申し出て下さい。しかしながら、データ解析後、もしくは学会等で発表後は途中辞退することができない場合もあります。

13. 疑問、質問あるいは苦情があった場合の連絡先

この研究に関して疑問、質問あるいは苦情があった場合は下記連絡先へ連絡をお願い致します。

宮崎大学医学部附属病院消化器内科

氏名 市成 直樹、平田 智也

電話：0985-85-9240

FAX：0985-85-9447