

NUDT15 遺伝子検査結果実用化後のチオプリン製剤の副作用に関する後ろ向き 観察研究(post MENDEL Study)

はじめに

神戸大学医学部附属病院消化器内科では 2015 年 10 月から 2020 年 6 月までに、東北大学病院を責任施設として行った多施設共同研究「課題名：炎症性腸疾患患者におけるチオプリン関連副作用と NUDT15 遺伝子多型との相関性に関する多施設共同研究(MENDEL Study)」に参加した方、およびクローン病・潰瘍性大腸炎・腸管ベーチェット病・分類不能型腸炎の診断で通院中の方で、2019 年 2 月以降に NUDT15 遺伝子多型検査を受けた方を対象に研究を実施しております。内容については下記のとおりとなっております。尚、この研究についてご質問等ございましたら、最後に記載しております[問い合わせ窓口]までご連絡ください。

1. 研究概要および利用目的

チオプリン製剤(アザニン®、イムラン®、ロイケリン®)は、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病、腸管ベーチェット病、分類不能型腸炎)の重要な治療薬です。その副作用と関連する遺伝子として、NUDT15 遺伝子多型が発見され、2019 年 2 月から本検査は保険適応となっています。NUDT15 遺伝子多型検査の実用化によって、チオプリン製剤による副作用の発生状況がどうなっているかを確認することで、この検査の有用性や、この検査結果をどう活用するかを過去のデータから推定します。

2. 研究期間

この研究は、倫理委員会承認日から 2025 年 6 月 30 日まで行う予定です。

3. 研究に用いる試料・情報の種類

(1) MENDEL study 参加患者

- ・患者背景：性別、診断時年齢、現在の年齢、診断名、病型(罹患範囲)、腸管手術歴、喫煙歴、飲酒歴、身長、体重、生活習慣病(糖尿病・高血圧・脂質代謝異常症)および薬物治療の有無

- ・チオプリン製剤の投与患者については

- 投与開始時・・・投与薬剤の種類、投与量、体重、ステロイド併用の有無と量

- 投与量変更(中止含む)時・・・変更の時期、内容、理由

- 副作用*発現時・・・投与量、投与期間、副作用の内容、中止・減量の有無

- 血液検査の結果：炎症の指標となるもの(白血球数、血小板数、赤沈、CRP)

- 貧血の指標となるもの(赤血球数、ヘモグロビン)

- 肝臓の機能の指標となるもの(総ビリルビン、AST、ALT、 γ GTP、ALP)

- 栄養状態の指標となるもの(アルブミン)

- 膵臓の機能の指標となるもの(アミラーゼ、リパーゼ)

- チオプリン製剤の代謝産物(6-TGN)

- ・5ASA 製剤、抗 TNF α 抗体製剤をふくむ炎症性腸疾患治療目的の薬剤(厚労省治療指針に記載がある薬剤)の投与患者については

- a. 薬剤の種類(商品名)と量

- b. 薬剤を中止するような副作用の有無、内容、発現時期、関連する検体検査データ
- c. 薬剤の血中濃度の推移や臨床効果の変化(二次無効など)について、時期と関連する検査データ

※MENDEL study 参加後にチオプリン製剤を開始した患者については、

- ・研究参加した時点でのチオプリン使用予定について、チオプリン開始がすでに決まっていたかどうか
- ・チオプリンの種類、投与量、体重、ステロイド併用の有無・量・期間
- ・チオプリン変更・中止の場合、その時期・理由・変更内容
- ・チオプリン治療時の併用薬(炎症性腸疾患治療薬以外に、キサンチンオキシダーゼ阻害剤などのチオプリン代謝に影響する薬剤を含む)
- ・上記のうち副作用が理由のものについてはその副作用の内容、中止・減量の対応
- ・副作用発現時の血液検査の結果(白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、総ビリルビン、AST、ALT、 γ GTP、ALP、アルブミン、アミラーゼ、リパーゼ、血沈、CRP、6-TGN 濃度)

(2)MENDEL Study 不参加の患者のうち、NUDT 遺伝子検査をした患者

- ・患者背景:性別、診断時年齢、生年月、診断名、病型(罹患範囲)、腸管手術歴、喫煙歴、飲酒歴、身長、体重、その他研究の遂行に必要な臨床的に重要な病態および合併症に関する情報
- ・NUDT15 遺伝子型検査結果(Arg/Arg,Arg/Cys,Cys/Cys,Cys/His,His/His,判定不能)
- ・NUDT15 遺伝子検査の目的
- ・チオプリンの種類、投与量、体重、ステロイド併用の有無・量・期間
- ・チオプリン変更・中止の場合、その時期・理由・変更内容
- ・チオプリン治療時の併用薬(炎症性腸疾患治療薬以外に、キサンチンオキシダーゼ阻害剤などのチオプリン代謝に影響する薬剤を含む)
- ・上記のうち副作用が理由のものについてはその副作用の内容、中止・減量の対応
- ・副作用発現時の血液検査の結果(白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、総ビリルビン、AST、ALT、 γ GTP、ALP、アルブミン、アミラーゼ、リパーゼ、血沈、CRP、6-TGN 濃度)

4. 研究機関

この研究は以下の研究機関と責任者のもとで実施いたします。

代表研究機関

東北大学病院 (研究代表者:角田洋一)

協力研究機関

過去に先行研究「炎症性腸疾患患者におけるチオプリン関連副作用と NUDT15 遺伝子多型との相関性に関する多施設共同研究(MENDEL Study)」(研究責任施設:東北大学)」に参加した施設 39 施設 (<https://www.gastroente.med.tohoku.ac.jp/secure/webregist/publicilis.php> に施設一覧)

他、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班に参加している施設を中心とした、全国の消化器内科の診療を行う大学、病院、クリニック
最新の参加施設の一覧は以下の HP で確認できます。

<http://www.gastroente.med.tohoku.ac.jp/mendel/postmendellist.html>

5. 外部への試料・情報の提供

データセンターへのデータの提供は、電子的配信(EDC(Electronic Data Capturing))を用いて、特定の関係者以外がアクセスできない状態で行います。対応表は、当センターの研究責任者が保管・管理します。

6. 個人情報の管理方法

プライバシーの保護に配慮するため、患者さんの試料や情報は直ちに識別することがすることができないよう、対応表を作成して管理します。収集された情報や記録は、インターネットに接続していない外部記憶装置に記録し、神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野研究室の鍵のかかる保管庫に保管します。

7. 試料・情報等の保存・管理責任者

この研究の試料や情報を保存・管理する責任者は以下のとおりです。

神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野 責任者:大井充

代表研究機関

東北大学病院 消化器内科 (研究代表者:角田洋一)

8. 研究へのデータ提供による利益・不利益

利益……本研究にデータをご提供いただく事で生じる個人の利益は、特にありません。

不利益……カルテからのデータ収集のみであるため、特にありません。

9. 研究終了後のデータの取り扱いについて

この研究で取得した患者さんの治療に関する情報は、論文等の発表から 10 年間は保管され、その後は患者さんを識別する情報を復元不可能な状態にして破棄されます。また、患者さんが本研究に関するデータ使用の取り止めを申出された際、申出の時点で本研究に関わる情報は復元不可能な状態で破棄いたします。

10. 研究成果の公表について

研究成果が学術目的のために論文や学会で公表されることがありますが、その場合には、患者さんを特定できる情報は利用しません。

11. 研究へのデータ使用の取り止めについて

いつでも可能です。取りやめを希望されたからといって、何ら不利益を受けることはありませんので、データを本研究に用いられたくない場合には、下記の[問い合わせ窓口]までご連絡ください。取り止めの希望を受けた場合、それ以降、患者さんのデータを本研究に用いることはありません。しかしながら、同意を取り消した時、すでに研究成果が論文などで公表されていた場合には、結果を廃棄できない場合もあります。

12. 遺伝カウンセリングについて

この検査は遺伝子を調べる検査であるため、この検査やその結果について、悩みや不安、疑問などがございましたら、専門の医師・カウンセラーによる遺伝カウンセリングを受けることができます。

13. 問い合わせ窓口

この研究についてのご質問だけでなく、ご自身のデータが本研究に用いられているかどうかをお知りになりたい場合や、ご自身のデータの使用を望まれない場合など、この研究に関することは、どうぞ下記の窓口までお問い合わせ下さい。ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先:

神戸大学医学部附属病院 消化器内科 担当者:宮崎はる香

神戸市中央区楠町 7-5-2

078-382-6305

miyaharu@med.kobe-u.ac.jp

研究責任者:

神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野 大井充

研究代表者:

東北大学病院 消化器内科 角田洋一