

患者さんへ

「日常臨床におけるインフリキシマブ
およびインフリキシマブバイオシミラーの難
治性潰瘍性大腸炎に対する有効性の検証」

についてのご説明

第 1.1 版

作成日：2020 年 1 月 6 日

札幌医科大学附属病院

症例登録期間：実施許可日～2020 年 12 月 31 日

研究実施期間：実施許可日～2025 年 12 月 31 日

1. 表題

日常臨床におけるインフリキシマブおよびインフリキシマブバイオシミラーの難治性潰瘍性大腸炎に対する有効性の検証

2. はじめに

それぞれの病気の診断や治療は、長い期間をかけて進歩・発展してきて現在の方法になっています。また、より効果的で安全な治療を患者さんにお届けするためには、これからも医療の進歩・発展は重要なことです。このような診断や治療の方法の進歩・発展のためには多くの研究が必要ですが、その中には健康な人や患者さんの方々を対象に実施しなければならないものがあります。これを「臨床研究」といいます。臨床研究は患者さんの方々のご理解とご協力によって成り立つものです。

札幌医科大学附属病院では、大学病院としての使命である医療の発展に貢献するため、各診療科の医師が積極的に臨床研究に取り組んでいます。これを「自主臨床研究」といいます。しかし、これらの研究を実施するにあたっては、患者さんの人権や安全への配慮が最も大切です。当院では「臨床研究審査委員会」を設置し、それぞれの臨床研究について厳密な審査を行っています。この臨床研究は、審査委員会の承認を受け、病院長の許可のもとに実施するものです。臨床研究に参加されるかどうかはあなたの自由意思で決めて下さい。参加されなくてもあなたが不利益を被ることはありません。

2. この研究の意義と目的

あなたの病気は難治性潰瘍性大腸炎で、治療法としてステロイドによる治療で効果が表れるもののステロイドの治療を止めると効果がなくなる患者さんには免疫調節剤と呼ばれるアザチオプリンや6-MPによる治療が行われ、これらの免疫調節剤でも効果が不十分な場合およびステロイドによる治療で効果がない患者さんには血球成分除去療法（血液から病気に関わっている一部の細胞を抜き取る療法）、タクロリムスの服用、インフリキシマブ点滴およびアダリムマブの皮下注射による治療が行われます。ステロイドで効果のない患者さんのうち、症状が重い患者さんについてはシクロスポリン点滴による治療が行われることもあります。現在こういった患者さんの治療においては先に述べました治療選択肢のうちインフリキシマブ、アダリムマブなどの生物学的製剤と呼ばれる治療薬を選択される場合が多くなっており優れた治療効果を得ることが出来ております。しかし、これらのインフリキシマブを含めた生物学的製剤は優れた治療効果を示す一方でお薬の値段が他の治療選択肢に比較して高価であることから処方患者さんの増加と伴って保険医療費を圧迫していることが課題となっております。この課題を克服するために新たに難治性潰瘍性大腸炎の治療薬として「インフリキシマブバイオシミラー」というお薬が国によって認められ、患者さんの治療に使用できるようになりました。インフリキシマブバイオシミラーはインフリキシマブと同様の有効成分で作られたお薬で国の指導下で行う臨床試験で治療有効性や副作用の出現状況が同等であることが確認されております。

す。しかし、こういった国の指導下で行う臨床試験においてはある一定の条件および環境下の患者さんで比較した結果を示されているのであり、これら以外の種々の条件が加わりうる日常的な治療において治療有効性および安全性を担保するためには日常臨床の中でデータを積み上げてゆくしかありません。

この研究では、同意していただいた患者さんから診療データとともに血液をご提供いただき、お薬に対してできてくる抗体を測定することで、日常臨床においてもインフリキシマブとインフリキシマブバイオシミラーが同じ治療有効性と安全性が担保できることを確認し、保険医療費への貢献を通じて少しでも多くの患者さんにより優れた治療を提供できるように役立てることを目的としています。

3. 研究の方法

(1) 対象となる患者さん

①インフリキシマブもしくはインフリキシマブバイオシミラーの治療を受ける方で、治療前の partial Mayo (pMayo) スコアが3点以上の潰瘍性大腸炎の患者さん
pMayo スコア (パーシャルメイヨースコア)

pMayo スコアとは、潰瘍性大腸炎の疾患活動性指標のひとつです。排便回数、直腸からの出血、医師による全般評価の3項目でそれぞれに4段階(0~3点)でスコアをつけ、その合計(0~9点)で評価します。

②同意日の満年齢が16歳以上の方

③本研究に関する十分な説明を受け、十分に理解した上で、ご本人からの文書による同意をいただける方

ただし、その他の合併症や治療経過により、担当医師が不適切と判断した患者さんは除きます。

(2) 研究の方法

この研究の対象となる患者さんで、研究へのご協力に同意いただいた方から、以下の「① 検体」をご提供いただき、「② 診療情報」を利用させていただきます。なお、この研究にご協力いただけるか否かによって、治療方法が変わることはありません。

① 検体

血清 0.5ml

通常診療での血液検査の際に、残った血清を利用させていただきます。この研究のために採血の回数や量が増えることはありません。

② 診療情報

この研究期間中に、以下の検査および観察を行います。これらのうち、下線で示した項目は、この研究を実施するために行うものですので、ご協力をお願いします。それ以外の項目はすべて通常診療で行うものです。

1) 患者さんの背景情報(年齢、性別、身長、体重、病気になっている期間、喫煙歴、病気の範囲、治療歴、併用薬、インフリキシマブもしくはインフリキシマブバイオシミラー使用経験)

- 2) 血液学的検査（ヘモグロビン、白血球数、白血球分画、赤血球数、血小板数、ヘマトクリット値）
- 3) CRP値
- 4) pMayoスコア
- 5) 内視鏡評価
- 6) 抗薬物抗体測定

* スケジュール表

	観察開始前	観察期間（30週間）					
		開始時	2週間後	6週間後	8週間後	22週間後	30週間後 ／中止時
同意	○						
対象者背景		○					
血液学的検査		○	○	○	○	○	○
CRP		○	○	○	○	○	○
pMayoスコア		○	○	○	○	○	○
内視鏡評価		○					○
抗薬物抗体		○	○	○	○	○	○

来院のずれは±14日以内とします

(3) 研究の内容

ご提供いただく血液を用いて治療薬に対して患者さん自身の体で作られる抗体を測定し、診療情報と合わせて治療有効性と安全性の同等性を検討します。これらの研究項目は専門的でやや難しいですが、詳しくお知りになりたい場合は、担当医師におたずねください。

難治性潰瘍性大腸炎に対して行われている治療法は、あなたの現在の病状に対して標準的な方法で、この臨床研究に参加する、しないに関係なく、担当医師はこの治療をおこないます。この治療法によって起きる可能性がある副作用は、これまでの報告などから以下の症状などがあります。

感染症、結核、重篤な投与後反応（ショック、アナフィラキシー、痙攣等）、脱髄疾患、間質性肺炎、肝機能障害、遅発性過敏症、抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群、重篤な血液障害、横紋筋融解症 等

(4) 研究へのご協力をお願いする期間

それぞれの患者さんにご参加いただく期間は、30 週です。

(5) 研究終了後の対応

この研究が終了した後は、この研究で得られた成果も含めて、担当医師は責任をもって最も適切と考える医療を提供いたします。

4. 予想される利益および不利益（負担およびリスク）

(1) 予想される利益

この研究にご参加いただいても、あなた自身へは直接の利益はありませんが、研究の成果により、将来的に治療方法が改善し、利益を受ける可能性があります。また、同じ病気の患者さんに貢献できる可能性があります。

(2) 予想される不利益（負担およびリスク）

この研究にご参加いただく場合は、0.5ml の血清のご提供をお願いしています。これは、通常診療の血液検査の残った血清を用いるため、採血回数や採血量は増加しませんので、特に不利益は発生しません。

5. ご協力をお願いすること

この研究への参加に同意いただけた場合にご協力をお願いすることは次の3点です。

- ① 同意文書に署名し提出していただくこと
- ② 研究用の検体を提供していただくこと
- ③ あなたのカルテの記録を研究結果の分析に利用させていただくこと

6. 研究実施予定期間と参加予定者数

(1) 実施予定期間

この研究は病院長による実施許可日から2025年12月31日まで行われます。

(2) 参加予定者数

この研究では、全体で150名、本院では25名の患者さんの参加を予定しております。

7. 研究への参加とその撤回について

あなたがこの研究に参加されるかどうかは、あなたご自身の自由な意思でお決めください。たとえ参加に同意されない場合でも、あなたは一切不利益を受けませんし、これからの治療に影響することはありません。また、あなたが研究の参加に同意した場合であっても研究への参加をとりやめることができます。ただし、あなたが研究参加を取りやめたいと思った時点で、既に研究結果が論文等に公表されている場合や、研究データの解析が終了している場合には、解析結果等からあなたに関

するデータを取り除くことが出来ないため、研究参加を取りやめることが出来なくなります。

8. 研究への参加を中止する場合について

あなたがこの研究へ参加されても、次の場合は参加を中止していただくこととなります。あなたの意思に反して中止せざるをえない場合もありますが、あらかじめご了承ください。中止する場合は、その理由およびそれまでのデータの活用方法などを担当医師からご説明いたします。また、中止後も担当医師が誠意をもってあなたの治療にあたりますので、ご安心ください。

- ① あなたが研究への参加の中止を希望された場合
- ② この臨床研究全体が中止となった場合
- ③ その他、担当医師が中止したほうがよいと判断した場合

9. この研究に関する情報の提供について

この研究は、標準的な治療を行いながらデータを利用させていただくものですが、あなたの安全性や研究への参加の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合にはすみやかにお伝えします。

あなた個人の検査データについては、通常の診療と同様に、結果がわかり次第お知らせいたします。この研究用に行った検査データのうち、あなたの診療に直接関係するものは、担当医師がご説明します。その他のあなたの診療には直接関係がないデータはお知らせいたしません。ご希望がありましたらご説明いたしますので、担当医師にお申し出ください。

また、この研究に関して、研究計画や関係する資料をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体に支障となる事項以外はお知らせすることができます。研究全体の成果につきましては、ご希望があればお知らせいたします。いずれの場合も担当医師にお申し出ください。

なお、この研究は、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN-CTR）で公開されていますので、研究の内容や進捗状況、結果等についてご覧いただくこともできます。

10. この研究で得られたデータや検体の取り扱いについて

(1) 個人情報の取扱いについて

この研究にご参加いただいた場合、あなたから提供された検体や診療情報などのこの研究に関するデータは、個人を特定できない形式に記号化した番号により管理され、研究事務局に提出されます。

また、この研究が正しく行われているかどうかを確認するために、臨床研究審査委員会などが、あなたのカルテや研究の記録などを見ることがあります。このような場合でも、これらの関係者には、記録内容を外部に漏らさないことが法律などで義務付けられているため、あなたの個人情報は守られます。

この研究から得られた結果が、学会や医学雑誌などで公表されることはあります。

このような場合にも、あなたのお名前などが外部に漏れることは一切ありません。

(2) 得られたデータや検体の保管について

この研究で得られたデータや検体は、少なくとも、研究の終了について報告された日から5年が経過した日までの期間、適切に保管します。

(3) この研究以外の利用について

あなたから提供された検体や診療情報などのこの研究に関するデータは、同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いる可能性があります。その場合には、改めて研究計画書を作成又は変更し、必要に応じて臨床研究審査委員会の承認を受け、病院長の許可を得たうえで使用させていただきます。

また、他の研究機関に試料・情報を提供する場合には、病院長に報告し、個人を特定できない形式にした上で提供します。

11. 試料・情報の保管及び破棄の方法

提供を受けた試料・情報は、札幌医科大学医学部消化器内科学講座の研究室にて保管されます。研究室の入り口には電子ロックを設置し、セキュリティ対策を万全に行います。なお、電子情報については研究室内のネットワークに接続されていないパソコンで保存されます。

提供いただいた試料・情報は原則として本研究のためのみに使用させていただきます。将来、試料・情報を本研究以外の研究に用いる場合は、改めてその研究計画を該当する臨床研究審査委員会に諮り、承認をうけた上で倫理指針を遵守した上で利用します。また、保管期間中に他機関から提供の申し出があった場合についても、同様にその研究計画を臨床研究審査委員会に諮り、承認を得た上で当該研究機関に提供します。その際、あなたの個人情報には送付しませんので、個人情報が漏洩する心配はありません。

試料・情報は研究終了後5年間保存し、以後は個人情報に注意して廃棄いたします。

12. カルテなどの医療記録の閲覧について

患者さんの人権が守られながら、きちんとこの臨床研究が行われているかを確認するために、この臨床研究の関係者（この病院の職員など）があなたのカルテなどの医療記録を見ることがあります。しかし、あなたから得られたデータが、報告書などであなたのデータであると特定されることはありません。

13. 研究内容の公表

あなたの協力によって得られた研究の成果は、提供者本人やその家族の氏名などが明らかにならないようにした上で、学会発表や学術雑誌およびデータベースなどで公に発表されることがあります。

14. 個人情報の保護について

あなたから提供いただいた試料や情報は、研究に先立ち、個人情報の漏洩を防ぐため個人が特定できる情報（氏名、生年月日など）を抜き取り、別に管理します。

また、研究結果を学会や学術雑誌にて公表する際にも、個人が特定できるような情報は使用いたしません。

15. 健康被害が発生した場合の対応と補償について

この研究は、保険適用が認められた標準的な治療を行いながら実施されます。検体の採取に際して何らかの健康被害が発生した場合は、担当医師は速やかに適切な処置を行います。その際、通常の保険診療と同様に、あなたの健康保険を用いて治療を行います。予めご了承ください。

16. 費用負担、研究資金などについて

この研究に関する経費は、あゆみ製薬株式会社からの研究費用の提供により賄われます。したがって、ご参加いただくにあたって、あなたの費用負担が通常の診療より増えることはありません。また、ご参加いただくにあたっての謝金などのお支払いもありません。

なお、この研究の研究責任者と研究分担者は、本院の利益相反審査委員会の審査を受けており、関連する企業や団体などと研究の信頼性を損ねるような利害関係を有していないことが確認されております。

17. 知的財産権の帰属について

この研究から成果が得られ、知的財産権などが生じる可能性があります、その権利は研究グループに帰属しあなたには帰属しません。

18. 研究組織

この研究は以下の組織で行います。

【研究代表者】

北海道大学病院 光学医療診療部 助教 桂田武彦

【研究事務局】

札幌医科大学附属病院 消化器内科 教授 仲瀬裕志

〒060-8543 北海道札幌市中央区南一条西 16 丁目

TEL: 011-611-2111 FAX: 011-613-1241

【参加施設】

札幌医科大学附属病院 消化器内科 教授 仲瀬裕志

北海道大学病院 光学医療診療部 助教 桂田武彦

札幌厚生病院 IBDセンター 主任部長 田中浩紀

旭川医科大学病院・消化器内科 准教授 藤谷幹浩

札幌東徳洲会病院・炎症性腸疾患センター センター長 副院長 前本篤男

札幌徳洲会病院・IBDセンター センター長 副院長 蘆田知史

【抗薬物抗体濃度、薬物相互間での交叉性測定施設】

京都大学医学部附属病院・薬剤部 副部長 米澤 淳

住 所：〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

電 話：075-751-3111（代表）

【データ解析施設】

札幌医科大学医学部医療統計学講座 教授 樋之津史郎

住 所：〒060-8543 札幌市中央区南 1 条西 16 丁目 291 番地

電 話：011-611-2111（代表）

19. 研究担当者と連絡先（相談窓口）

この研究について、何か聞きたいことやわからないこと、心配なことがありましたら、以下の研究担当者におたずねください。

研究担当医師	消化器内科学講座	講師	山下 健太郎	（研究分担者）
	消化器内科学講座	診療医	我妻 康平	（研究分担者）
	消化器内科学講座	診療医	風間 友江	（研究分担者）
	消化器内科学講座	診療医	横山 佳浩	（研究分担者）
	消化器内科学講座	診療医	山川 司	（研究協力者）

何かご不明な点がございましたら以下にご連絡ください。

連絡先 平日日中 消化器内科学講座 電話 011-611-2111（内線 32110）

夜間休日 西 9 階病棟 電話 011-611-2111（内線 39390）

20. 臨床研究審議委員会の業務手順書、委員会名簿および会議の記録の概要の公開について

本研究の実施に際しては、当院の臨床研究審査委員会において、この研究が科学的及び倫理的に妥当であることや、当院において行うことが適切であることが審議を受け承認を得ております。臨床研究審査委員会がどのように運営されているかを示した手順書、委員名簿および会議の記録概要については公開されていますので、次にお問合せください。

名称：札幌医科大学附属病院 臨床研究審査委員会

設置者：札幌医科大学附属病院長

所在地：札幌市中央区南 1 条 16 丁目

お問合せ先：札幌医科大学事務局 研究支援課臨床研究係

Tel: 011-611-2111 内線 31460, 31470