

臨床研究

「抗 TNF α 抗体投与を受けた炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）患者 における皮膚病変の検討」

実施計画書 第 1.0 版

研究責任者：岡山済生会総合病院

内科 吉岡 正雄

作成日：第 1.0 版 2021 年 3 月 17 日

(1) 研究の目的及び意義

炎症性腸疾患の約 15% に皮膚病変が合併し、抗 TNF α 抗体投与例の約 30% に皮膚病変が合併するとされているが、その実態は明らかでない。皮膚病変が出現した場合、生物学的製剤投与による感染、免疫異常、アレルギー反応によるものかどうかの鑑別は重要である。また、生物学的製剤の継続、減量、中止、他剤への変更の判断が必要になる。診断、治療方針を確立するため、当院にて抗 TNF α 抗体投与を受けた炎症性腸疾患患者の臨床像、皮膚病変、治療法、予後等を診療録により後向きに解析する観察研究を計画した。

(2) 研究の科学的合理性の根拠

この研究で、抗 TNF α 抗体投与を受けた炎症性腸疾患患者における皮膚病変の経過、予後を検討することにより、診断、治療の方針を明らかにすることが可能となると予測される。

(3) 方法

3-1) 研究デザイン

本研究は当院単独の後向きの観察研究として行う。

3-2) 研究対象及び選定方針

2004 年 11 月から 2021 年 2 月に岡山済生会総合病院で診断、治療を行い、抗 TNF α 抗体（インフリキシマブ・アダリムマブ・ゴリムマブ）投与を受けた炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）患者。その内、本研究へ不参加の申し出があった患者は除外する。

3-3) 研究方法

上記の条件にあてはまる患者を研究対象者として登録し、当院初診時から現在までの下記の診療情報を診療録より取得する。これらは全て日常診療で実施される項目であり、追加の検査等を必要としない。

- ① 臨床所見（年齢、性別、身長、体重、病歴）
- ② 血液所見（赤血球数、白血球数・分画、血小板数、AST、ALT、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、クレアチニン、尿素、Na、K、Ca、Cl）
- ③ 画像診断所見（内視鏡・超音波内視鏡・CT・MRI）
- ④ 皮膚所見
- ⑤ 病理学的所見（免疫組織学的所見）
- ⑥ 治療（5-ASA 製剤・ステロイド・アザチオプリン・タクロリムス・血球除去療法・インフリキシマブ・アダリムマブ・ゴリムマブ・ウステクヌマブ・ベドリズマブ・トファシチニブ・外科手術）
- ⑦ 治療反応性・合併症・予後

3-4) 中止基準及び中止時の対応

該当しない

3-5) 評価

各症例の診断に有用であった検査

各治療を受けた患者の背景因子、治療効果、治療期間、生存期間について探索的に評価（中央値の算出、比較、相関等）を行う。

(4) 研究対象となる治療等

該当しない

(5) 予定症例数及び根拠

・約 110 例

本研究の対象者となる抗 TNF α 抗体投与を受けた炎症性腸疾患患者は、当院において過去 7 年間で 105 例ほどの診療実績があり、研究期間内に実施可能な数として設定した。

(6) 研究期間

岡山済生会総合病院 倫理審査委員会承認日 ～ 2021 年 12 月 31 日

(7) インフォームド・コンセントを受ける手続き

本研究は、後ろ向きに過去の症例を調査するため全ての対象者に直接同意を得ることが困難である。よって、委員会にて承認の得られた公開文書を当院ホームページ上 (http://www.okayamasaiseikai.or.jp/examination/clinical_research/) に掲載し情報公開を行い、広く研究についての情報を周知する。倫理審査委員会承認日から 2021 年 7 月 31 日の間に研究対象者本人あるいはその代理人（配偶者、父母、兄弟姉妹、子、孫、祖父母、親族等）から本研究の対象とな

ることを希望しない旨の申し出があった場合は、直ちに当該研究対象者の試料等及び診療情報を解析対象から除外し、本研究に使用しないこととする。

(8)インフォームド・アセントを得る手続き

該当しない

(9)データの集計方法、解析方法

解析ソフト Stata を用いて、評価項目をもとに収集情報の中央値の算出、比較、図示、相関係数の算出を行う。2 群間の比較はカイ 2 乗検定、t 検定もしくは Fisher の直接確率法を用いて行い、 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありと判断する。生存曲線の推定には Kaplan-Meier 法を用いる。2 群間の生存曲線の比較には主として Logrank 検定を用いる。

(10)研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに負担とリスクを最小化する対策

10-1)負担及びリスク

研究対象者の既存の診療情報を用いる研究であり、新たな試料及び情報の取得に伴う身体的不利益は生じない。そのため、本研究に起因する健康被害の発生はない。また、経済的・時間的負担も発生しない。

10-2)利益

研究対象者に直接の利益は生じないが、研究成果により将来、医療の進歩に貢献できる。なお、研究対象者への謝金の提供は行わない。

(11)有害事象への対応、補償の有無

本研究は日常診療を行った研究対象者からの情報を利用するものである。また、情報の採取に侵襲性を有していない。従って本研究に伴う研究対象者への有害事象は発生しないと考えられるため、対応策及び補償は準備しない。

(12)研究対象者に対する研究終了（観察期間終了）後の対応

該当しない

(13)個人情報の取り扱い

研究者は「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。また、研究対象者のプライバシーおよび個人情報の保護に十分配慮する。研究で得られたデータは本研究の目的以外には使用しない。

情報の取得時点では、連結可能匿名化とするが、拒否機会期限終了後には、連結不可能匿名化とする。連結可能匿名化の方法は、研究対象者には登録番号を割振り、氏名と登録番号との対応表を作成する。元データからは氏名を削除し、研究に用いる。対応表ファイルはパスワードをかけ、漏洩しないように厳重に保管する。拒否機会期限終了後は対応表ファイルを完全削除する。

(14) 記録の保管

本研究により得られた情報は、研究の中止あるいは終了後 5 年を経過した日、または研究結果が最終公表された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日まで保管する。保管については、研究責任者の責任の下、施錠できる部屋、パスワードをかけたパソコン及びファイル等にて適切に行う。保管期間終了後は復元できない形でデータの削除を行う。電子情報は完全に削除し、紙資料はシュレッダー等にて裁断し廃棄する。

また、本研究の実施に関わる文書（申請書控え、結果通知書、同意書、研究ノート等）についても上記と同様に保管し、保管期間終了後は復元できない形で破棄する。

(15) 研究の資金源、利益相反

本研究にて発生する経費はない。また、報告すべき企業等との利益相反の問題はない。また、別途提出する研究責任者の利益相反状況申告書により院長及び倫理審査委員会の承認を受けることで研究実施についての公平性を保つ。

(16) 研究情報、結果の公開

研究対象者より希望があった場合には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で、この研究の計画及び方法に関する資料を提供する。研究終了後には学会、論文投稿にて結果の公表を行う予定である。なお、その際にも研究対象者を特定できる情報は公開しない。この研究における個人情報の開示は、研究対象者が希望した場合にのみ行う。

(17) 研究実施に伴う重要な知見が得られる場合に関する研究結果の取扱い

該当しない

(18) 委託業務内容及び委託先

該当しない

(19) 本研究で得られた試料・情報を将来の研究に用いる可能性

本研究で得られた情報を別研究にて利用することが有益であると研究責任者が判断した場合は、研究情報を二次利用する可能性がある。その際には改めて研究計画書を作成し、倫理審査委員会の承認を受ける。

(20) モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

本研究ではモニタリング、監査は実施しない。

(21) 研究の変更、実施状況報告、中止、終了

変更時：本研究の計画書や説明文書の変更を行う際は、あらかじめ院長及び倫理審査委員会に申請を行い、承認を得る。

終了時：研究の終了時には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

中止時：予定症例数の確保が困難な際と判断した際、院長又は倫理審査委員会より中止の指示があった際には、研究責任者は研究の中止、中断を検討する。中止、中断を決定した際には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

(22) 他機関への試料・情報の提供、又は授受

該当しない

(23) 公的データベースへの登録

介入研究ではないため登録しない。

(24) 研究実施体制。

実施場所：岡山済生会総合病院及び岡山済生会外来センター病院、内科

責任者：岡山済生会総合病院 内科 吉岡正雄

分担者：岡山済生会総合病院 内科 矢鍋之照

山内菜緒

大道莉子

岩藤恭昌

木山健太

原田亮一

水川 翔

西脇聖剛

金藤光博

河合大介

藤井雅邦

伊藤 守

石山修平

藤原明子

那須淳一郎

岡山済生会総合病院 院長 塩出純二

研究事務局：岡山済生会総合病院 内科 吉岡正雄

tel (大代表) (086)-252-2211

(25) 相談等への対応

以下にて、研究対象者及びその関係者からの相談を受け付ける。

岡山済生会総合病院

〒700-8511 岡山市北区国体町 2 番 25 号

内科 吉岡正雄 tel : (大代表) (086)-252-2211

(26) 参考資料

1. 令和 2 年 3 月 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」 (鈴木班) 令和元年度分担研究報告書 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針
2. Hellström AE, et al: Infliximab-induced skin manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(5):563-71. doi: 10.3109/00365521.2015.1125524.
3. Stoffel E, et al: Analysis of anti-tumour necrosis factor-induced skin lesions reveals strong T helper 1 activation with some distinct immunological characteristics. *Br J Dermatol.* 2018 May;178(5):1151-1162. doi:10.1111/bjd.16126.
4. Rahier JF, et al: Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 Dec;8(12):1048-55. doi:10.1016/j.cgh.2010.07.022.
5. Matsumoto S, et al: Efficacy of ustekinumab against infliximab-induced psoriasis and arthritis associated with Crohn's disease. *Biologics.* 2018 Jul 19; 12:69-73. doi: 10.2147/BTT.S169326.