

ホームページ掲載内容

同意の取得について：

今回の研究では患者さんから同意取得はせず、その代りに対象となる患者さんへ向けホームページで情報を公開しております。以下、研究の概要を記載しておりますので、本研究の対象となる患者さんで、ご自身の情報は利用しないでほしい等のご要望がございましたら、大変お手数ですが下記のお問い合わせ先までご連絡ください。

研究課題名：

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)

当院における実施体制

研究責任者：小児科・思春期科 工藤 孝広

研究分担者：小児科・思春期科 清水 俊明、神保 圭佑

研究の意義と目的：

チオプリン製剤（ロイケリン、アザニン）は炎症性腸疾患における重要な治療薬ですが、その副作用が問題となっていました。そのような中、2014年にチオプリン不耐症例と相関する *NUDT15* 遺伝子多型が発見され、2016年以降、日本人炎症性腸疾患患者さんを対象として *NUDT15* 遺伝子多型を測定、副作用の判定が可能かを確認する多施設共同研究「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(以下 MENDEL Study)」を行われ、2019年2月に *NUDT15* 遺伝子多型検査は保険適応となりました。

この検査では *NUDT15* 遺伝子の、ほぼ確実に重篤な副作用（高度白血球減少と全脱毛）を発症する変異ホモ型、重篤な副作用の発生頻度は極めてまれとされるヘテロ型、ノンリスク型なのかが判定できます。これまでの研究は *NUDT15* 遺伝子検査実用化前の患者において、副作用の有無を見ているため、*NUDT15* 遺伝子検査結果を踏まえて用量などを調整して投与した場合に副作用がどうであったかは確認できていません。以上から、*NUDT15* 遺伝子検査を行ったうえでチオプリン製剤を導入した患者さんについて、主治医が用量などをどのように設定して処方を行い、それによってどのように副作用が発生し、予後はどうであるかについて検討し、検査を行わなかった群での調査を並行して行って比較することで、検査がどのように治療に影響したかを確認します。また、*NUDT15* 遺伝子多型検査の実用化以降のチオプリン製剤による副作用の発生状況を確認し、検査の有用性と、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。

観察研究の方法と対象：

本研究の対象となる患者さんは、西暦2010年1月1日から西暦2020年12月31日の間に小児科・思春期科で炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎、腸管バネチット病、分類不能型腸炎）と診断され通院または入院歴の

ある患者さんのなかで *NUDT15* 遺伝子多型検査を実施した方です。

研究に用いる試料・情報の種類：

利用させていただくカルテ情報は下記です。

- 1) 患者情報（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）
 - 2) *NUDT15* 遺伝子型検査結果（Arg/Arg、Arg/Cys、Cys/Cys、Cys/His、His/His、判定不能）
 - 3) *NUDT15* 遺伝子検査の目的（すでにチオプリン治療することをほぼ確定したうえでスクリーニング目的に行った、チオプリン治療に限定せず治療変更を考え治療選択のため検査を行った、現時点で治療の追加変更は予定していないが将来の治療戦略の構築のために行った症例、その他）
 - 4) チオプリン種類、投与量、体重、ステロイド併用の有無・量・期間
 - 5) チオプリン変更・中止の場合、その時期・理由・変更内容
 - 6) チオプリン治療時の併用薬（炎症性腸疾患治療薬以外に、キサントシ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）
 - 7) 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
 - 8) 副作用発現時の血液検査データ（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）も、各ポイントで可能な限り収集する。
- *副作用は、チオプリン製剤による治療によって新たに出現あるいは悪化した症状で、主治医がチオプリン治療に関連したと考えチオプリン製剤の減量あるいは中止を必要としたものとします。

研究解析期間：

承認日～ 西暦 2025年6月30日

研究対象者の保護：

本研究に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言（2013年10月 WMA フォルタレザ総会[ブラジル]で修正版）及び人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（2017年2月28日一部改正）に従って本研究を実施します。

個人情報の保護：

患者さんの情報は、個人を特定できる情報とは切り離した上で使用します。また、研究成果を学会や学術雑誌で発表されますが、患者さん個人を特定できる情報は含みません。

利益相反について：

本研究は、小児科・思春期科の研究費によって実施しておりますので、外部の企業等からの資金の提供は受けておらず、研究者が企業等から独立して計画し実施するものです。従いまして、研究結果および解析等に影響を及ぼす

ことはありません。なお、本研究の責任者および分担者は、順天堂大学医学系研究利益相反マネジメント委員会に必要事項を申告し、その審査を受けております。

なお、この研究の結果が特許権等の知的財産を生み出す場合は、患者さんに帰属することはありません

研究組織

研究代表施設（MENDEL study 参加施設）と研究代表者

東北大学病院	角田洋一
兵庫医科大学 炎症性腸疾患内科	中村志郎
浜松南病院 消化器病・IBDセンター	花井洋行、飯田貴之
岐阜大学医学部附属病院	荒木寛司
山形大学医学部内科学第二講座	佐々木悠
弘前大学	櫻庭裕丈
秋田大学	志賀永嗣
滋賀医科大学	西田淳史
愛知医科大学	佐々木誠人
杏林大学医学部附属病院	久松理一
独立行政法人国立病院機構弘前病院	石黒陽
岩手医科大学	梁井俊一
札幌厚生病院	本谷聡
札幌医科大学医学部 消化器内科学講座	小野寺馨
岩手県立胆沢病院	小野寺基之
北里大学北里研究所病院	小林拓
岡山大学病院 消化器内科	平岡佐規子
東京大学医科学研究所附属病院外科	篠崎大
東京医科歯科大学消化器内科	長堀正和
北海道大学	桂田武彦
神戸大学医学部附属病院	大塚崇史
旭川医科大学	藤谷幹浩
島根大学医学部内科学講座第二	石原俊治
大崎市民病院	佐藤雄一郎
防衛医科大学校	穂苅量太
東邦大学医療センター 佐倉病院	鈴木康夫
野口胃腸内科医院	野口光徳
慶應義塾大学 消化器内科	長沼誠
国立成育医療研究センター	新井勝大
千葉大学	中川倫夫
京都大学医学部附属病院 内視鏡部	松浦稔
岩手県立大船渡病院	小野寺美緒
新潟大学	横山純二
社会医療法人 仁愛会 浦添総合病院	金城福則
和歌山県立医科大学	加藤順
京都府立医科大学 消化器内科	内藤裕二
金沢大学附属病院	北村和哉

大阪市立総合医療センター 消化器内科 渡辺憲治
久留米大学 光山慶一
横浜市立市民病院炎症性腸疾患センター 杉田昭

お問い合わせ先：

本研究に関するご質問がありましたら下記の連絡先までお問い合わせください。ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報および知的財産の保護に支障が無い範囲内で、研究計画書および関連資料を閲覧することができますのでお申し出ください。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象者としませんので、下記の連絡先までお申し出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることは有りません。

順天堂大学医学部附属順天堂医院 小児科・思春期科
電話：03-3813-3111 （内線）3325
研究担当者：工藤 孝広