

## ～当科においてチオプリン製剤の治療を受けられた 炎症性腸疾患の方およびそのご家族の方へ

—「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)」へご協力をお願い—

研究機関名 岡山大学病院  
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

研究機関長 病院長 前田 嘉信  
研究科長 伊達 勲

研究責任者

岡山大学病院 炎症性腸疾患センター センター長・准教授 平岡 佐規子

研究分担者

岡山大学病院 消化器内科 医員 竹井 健介

岡山大学病院 消化器内科 医員 青山 祐樹

岡山大学病院 消化器内科 医員 山本 峻平

岡山大学病院 消化器内科 医員 井川 翔子

岡山大学病院 消化器内科 医員 安富 絵里子

岡山大学病院 消化器内科 医員 大森 正泰

岡山大学病院 消化器内科 助教 山崎 泰史

岡山大学大学院 学術研究院医歯薬学域 実践地域医療内視鏡学講座 助教 井口 俊博

岡山大学大学院 学術研究院医歯薬学域 消化器・肝臓内科学分野 客員研究員 高原 政宏

岡山大学病院 光学医療診療部 助教(特任) 衣笠 秀明

岡山大学病院 消化器内科 助教 原田 馨太

岡山大学大学院 学術研究院医歯薬学域 消化器・肝臓内科学分野 教授 氏名 岡田 裕之

### 1. 研究の概要

#### 1) 研究の背景および目的

チオプリン製剤(イムラン®・ロイケリン®)は、難治性の炎症性腸疾患患者さんにとって重要な薬剤ですが、1%で重篤な白血球減少や高度脱毛が出現することが懸念点でした。NUDT15 遺伝子多型(NUDT15 という遺伝子のタイプ)によって、その副作用が起こる患者さんの予測が可能になり、2019年2月に保険適応になりました。本研究では、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) 予想される医学上の貢献及び研究の意義

本研究によって、NUDT15遺伝子検査の有用性のほか、NUDT15のタイプ別に投与方法を分けるべきかなど、細かい治療調節が確立され、今後NUDT15を測定しチオプリン製剤を開始する患者さんの治療時に参考となる重要なデータが構築されると考えています。遺伝子型別の治療対応がどのような結果をもたらすかのエビデンスが確立され、将来の遺伝子検査結果に基づく治療戦略の参考となる重要なデータが構

~~築されます。~~

## 2. 研究の方法

### 1) 研究対象者

- ・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機関共同研究「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)」に参加した炎症性腸疾患の患者さん40名
- ・2018年03月30日から2024年12月までに、当科で行われている「チオプリン製剤使用者を対象とした6-TGN濃度・NUDT15遺伝子多型の測定」もしくは、保険診療でNUDT15遺伝子多型を測定の上、岡山大学病院でチオプリン製剤（イムラン・ロイケリン）治療を行った、炎症性腸疾患の患者さん100名

### 2) 研究期間

倫理委員会承認後～2025年6月30日

### 3) 研究方法

2015年10月1日以後に当院において、チオプリン製剤による治療の効果や副作用についてカルテから情報を収集し、匿名化を行たうえで東北大学にデータを集積します。そのデータと、過去の研究に参加した方についてはすでに提供・解析が済んでいるゲノムDNAのデータ、それ以外の方は診療目的で行われたNUDT15遺伝子多型検査の結果を用いて、NUDT15遺伝子型と副作用との関係や、検査によって副作用の発生を抑えることができているかなどを検討します。

### 4) 使用する情報

この研究に使用する情報として、カルテから以下の情報を抽出し使用させていただきますが、氏名、生年月日などのあなたを直ちに特定できる情報は削除し使用します。また、あなたの情報などが漏洩しないようプライバシーの保護には細心の注意を払います。

使用する情報は下記の内容です。

~~性別、年齢、生年月、病歴、治療歴、副作用等発生状況、検査結果データ等~~

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、その他研究の遂行に必要な臨床的に重要な病態および併用薬や合併症に関する情報

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、 $\gamma$ GTP、ALP、アルブミン、アミラーゼ、リパーゼ、血沈、CRP、 $\beta$ -TGN 濃度）も、各ポイントで可能な限り収集する。\*チオプリンの一般的な副作用として、血球減少症、脱毛、肝機能障害、消化器症状（吐き気など）、急性膵炎（高アミラーゼ血症）、感染症について観察を行う。

5ASA 製剤、抗 TNF  $\alpha$  抗体製剤をふくむ炎症性腸疾患治療目的の薬剤（厚生省治療指針に記載がある薬剤）の使用患者について

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

## 5) 外部への試料・情報の提供

この研究に使用する情報は、以下の共同研究機関に提供させていただきます。提供の際、氏名、生年月日などのあなたを直ちに特定できる情報は削除し、提供させていただきます。

東北大学病院 消化器内科

## 6) 試料・情報の保存、二次利用

この研究に使用した情報は、研究の中止または研究終了後5年間、岡山大学病院消化器内科医局内で保存させていただきます。電子情報の場合はパスワード等で制御されたコンピューターに保存し、その他の情報は施錠可能な保管庫に保存します。なお、保存した情報を用いて新たな研究を行う際は、倫理委員会にて承認を得ます。

## 8) 研究計画書および個人情報の開示

あなたのご希望があれば、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、この研究計画の資料等を閲覧または入手することができますので、お申し出ください。

また、この研究における個人情報の開示は、あなたが希望される場合にのみ行います。あなたの同意により、ご家族等（父母（親権者）、配偶者、成人の子又は兄弟姉妹等、後見人、保佐人）を交えてお知らせすることもできます。内容についておわかりになりにくい点がありましたら、遠慮なく担当者にお尋ねください。

この研究は氏名、生年月日などのあなたを直ちに特定できるデータをわからない形にして、学会や論文で発表しますので、ご了解ください

この研究にご質問等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。また、あなたの試料・情

報が研究に使用されることについて、あなたもしくは代理人の方（ご家族の方等も拒否を申し出ることが出来る場合があります。詳細については下記の連絡先にお問い合わせください。）にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申し出ください。ただし、すでにデータが解析され、個人を特定できない場合は情報を削除できない場合がありますので、ご了承ください。この場合も診療など病院サービスにおいて患者の皆様には不利益が生じることはありません。

#### <問い合わせ・連絡先>

岡山大学病院 消化器内科

氏名：平岡佐規子

電話：086-235-7219（平日：9時00分～17時00分）

#### <研究組織>

研究責任者：

東北大学病院 消化器内科 角田 洋一

仙台市青葉区星陵町1-1

東北大学病院消化器内科

TEL：022-717-7171

研究代表者：

東北大学病院 消化器内科 角田 洋一

#### 共同研究機関

主に過去に先行研究「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施設で行います。(https://www.gastroente.med.tohoku.ac.jp/secure/webregist/publicilis.phpに施設一覧)

また、上記の他、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、クリニックが参加予定です。

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>