

患者さんへの説明文書

1. 研究の名称: 小児炎症性腸疾患の病勢評価における特異的バイオマーカー 抗インテグリン $\alpha v \beta 6$ 抗体の有用性に関する多機関共同研究

2. はじめに

この説明文書は、「小児炎症性腸疾患の病勢評価における特異的バイオマーカー
抗インテグリン $\alpha v \beta 6$ 抗体の有用性に関する多機関共同研究」という臨床研究について説明
したものです。

本研究について詳しく説明しておりますので、内容を十分に理解されたうえで、参加するかどうか
ご自身の意思でお決めください。ご参加いただける場合は、別紙の「同意書」にご署名の上、
担当医師にお渡し下さい。わからないことは遠慮なく担当医師に質問して下さい。

この研究は、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会の
審査を受け、京都大学医学部附属病院長の許可を得ています。また、共同研究機関におい
ても各機関の長の許可を得ています。

3. 研究の背景と目的

【背景】

炎症性腸疾患(IBD)は潰瘍性大腸炎やクローン病などが代表的な病気で、大腸或いは小腸に
慢性炎症が起きることで腹痛や血便、下痢などの症状を生じます。その原因はまだ解明され
ていませんが、腸管での過剰な免疫反応が関わっていることが分かってきました。

炎症性腸疾患の治療には大きくわけて病勢の活動性を抑制する「寛解導入」と活動性が抑制
されている状態を維持する「寛解維持」の2つの段階があります。寛解導入の達成と寛解維持
療法への移行や炎症性腸疾患の炎症が悪くなっているかどうかの評価は、臨床症状と非侵
襲的バイオマーカー(CRP、LRG(ロイシンリッチ $\alpha 2$ グリコプロテイン)や便検査(便中カルプロ
テクチン))に加えて、内視鏡で大腸粘膜の炎症の程度を評価して総合的に評価の上、決定し
ますが、非侵襲的バイオマーカー、臨床症状と内視鏡検査の結果が乖離することもしばしば
あり、内視鏡検査での最終判断を凌駕するものは未だありません。そのため、実際の炎症の
程度(内視鏡所見)と相関性を示す非侵襲的バイオマーカーの新規発見は常に求められてい
ます。

【目的】

この研究は、小児炎症性腸疾患の病勢や治療反応性、また既存のバイオマーカーの推移な
どと血清中抗インテグリン $\alpha v \beta 6$ 抗体の関連を解析することで、小児炎症性腸疾患の病態把
握や治療効果判定における抗インテグリン $\alpha v \beta 6$ 抗体測定の有用性を明らかにすることが目
的のです。

(臨床的活動期の小児潰瘍性大腸炎の患者さんについて)

2021年に本学で発見された抗インテグリン $\alpha V\beta 6$ 自己抗体は、全国の施設に通院されている潰瘍性大腸炎の小児患者の血液で陽性になる可能性が高く(感度94.7%(124/131)、特異度81.3%(161/198))、潰瘍性大腸炎の病態に関わる可能性が示唆されております。小児の潰瘍性大腸炎についてはまだわかっていませんが、成人の潰瘍性大腸炎では、内視鏡的活動性と相関性がある可能性が高いと考えられます。そこで、本研究では活動期の潰瘍性大腸炎患者で新規治療介入が必要な患者さんを対象に、潰瘍性大腸炎における内視鏡的病勢と臨床症状、血液や便検査などと抗インテグリン $\alpha V\beta 6$ 抗体価の関連を解析します。

(臨床的活動期の小児クローン病の患者さんについて)

先行研究では成人とは異なり、小児のクローン病患者の32%の患者で抗インテグリン $\alpha v\beta 6$ 抗体が陽性で、同抗体陽性のクローン病は典型的なクローン病とは異なる内視鏡所見や臨床的な特徴が共通して見られました。このことから、抗インテグリン $\alpha v\beta 6$ 抗体の陽性と陰性で、クローン病の臨床経過や治療反応性などが異なる可能性も考えられました。そこで、本研究では抗インテグリン $\alpha v\beta 6$ 抗体の陽性クローン病と陰性クローン病の治療反応性明らかにする目的で、活動期のクローン病で新規治療介入が必要な患者さんを対象に、クローン病における内視鏡的病勢と臨床症状、血液や便検査などと抗インテグリン $\alpha V\beta 6$ 抗体価の関連を解析します。

(臨床的寛解期の小児潰瘍性大腸炎の患者さん、小児クローン病の患者さんについて)

また、抗インテグリン $\alpha v\beta 6$ 抗体陽性クローン病と陰性クローン病、更に同抗体陰性潰瘍性大腸炎、同抗体陽性潰瘍性大腸炎の臨床経過を明らかにするために、臨床的に寛解期の炎症性腸疾患の患者さんを対象として、炎症性腸疾患における内視鏡的病勢と臨床症状、血液や便検査などと抗インテグリン $\alpha V\beta 6$ 抗体価の関連を解析します。

本研究の結果によっては、将来抗インテグリン $\alpha v\beta 6$ 抗体を測定することで、クローン病の臨床経過や治療反応性を予測することが可能になり、適切な治療方針を決めることができるかもしれません。

4. 研究対象者として選定された理由

本臨床研究は、京都大学医学部附属病院小児科、消化器内科または共同研究機関にて、潰瘍性大腸炎、およびクローン病の診断がついた18歳未満の小腸・大腸のご病気の患者さんを対象としています。

5. 研究の方法

治療に必要な血液検査をする際に、この研究のために血液を1回3-6ml上乗せして採取します(年齢に応じて採血量は考慮します)。臨床的寛解期の患者さんは合計3回、臨床的活動期の患者さんは合計5回上乗せして採取します。あるいは今までに採取した血液の一部(2020

年1月1日より2024年5月31日までの期間に下記の表1の研究に参加した際に採取し保存している検体を研究に使用します。下記にそれぞれの研究のスケジュールの詳細を示しています。

また、採取された血液および臨床情報(年齢、性別、既往歴、服薬状況、臨床症状、血液検査結果、便検査結果、治療に必要なタイミングで実施された内視鏡検査所見など)など、研究代表機関である京都大学に集められます。なお、血清 LRG は、京都大学医学部附属病院小児科が保険診療外で測定し、同診療科或いは外部業者(株式会社医学生物学研究所:以下 MBL 社)が検査費用を負担します。

【来院時期や検査項目、スケジュールについて】

● 臨床的寛解期の小児 IBD 患者さんの場合:

1. 研究対象者より同意取得後、観察開始前の末梢血を 3-6ml(6ml スピッツ 1 本)(血清量として 2.5-3ml。乳児では 1.5-2ml 以上) 1 回採取、あるいは診療で必要のため採取された採血検体(同意取得 8 週間前の検体まで使用可)の破棄予定残血清を使用し、血液データ(WBC、RBC、Hb、Hct、Plt、CRP、LRG、アルブミン、抗インテグリン $\alpha v \beta 6$ 抗体価)を測定します。また、研究対象者の臨床情報を収集させていただきます。
2. 初回採血以降の研究で必要な採血(観察開始 24 \pm 4、44~78 週)は、診療で不可欠な検査時に付随して行います。血液検体を用いて WBC、RBC、Hb、Hct、Plt、CRP、LRG、アルブミン、抗インテグリン $\alpha v \beta 6$ 抗体価を調べます。
3. 下部内視鏡検査を観察開始後 44~78 週に診療で不可欠な検査時に付随して行い内視鏡的サブスコア(潰瘍性大腸炎では Mayo スコア、クローン病では SES-CD)を記録します。なお、観察開始後 52 週の下部内視鏡検査は 44 から 78 週までに実施されたものを採用します。Sigmoidoscopy (S 状結腸までの評価)でも代用可です。
4. 同意取得後、観察開始時、開始後 24 \pm 4、44~78 週に便を提出してもらい便中カルプロテクチンを測定します。観察開始時については、8 週間以内に保険診療で測定されている結果を用いることがあります。

● 臨床的活動期の小児 IBD 患者さんの場合:

1. 研究対象者より同意取得後、新規治療開始前の末梢血を 3-6ml(6ml スピッツ 1 本)(血清量として 2.5-3ml。乳児では 1.5-2ml 以上) 1 回採取、あるいは診療で必要のため採取された採血検体(同意取得 8 週間前の検体まで使用可)の破棄予定残血清を使用し、血液データ(WBC、RBC、Hb、Hct、Plt、CRP、LRG、アルブミン、抗インテグリン $\alpha v \beta 6$ 抗体価)を測定します。また、研究対象者の臨床情報を収集させていただきます。
2. 初回採血以降の研究で必要な採血(新規治療開始後、4 \pm 2、10~16、24 \pm 4、44~78 週)は、診療で不可欠な検査時に付随して行います。血液検体を用いて WBC、RBC、Hb、Hct、Plt、CRP、LRG、アルブミン、抗インテグリン $\alpha v \beta 6$ 抗体価を調べます。
3. 下部内視鏡検査を新規治療開始後 24 \pm 4、44~78 週に診療で不可欠な検査時に付随して行い、内視鏡的サブスコア(潰瘍性大腸炎では Mayo スコア、クローン病では SES-CD)

を記録します。

新規治療開始後 24 週の下部内視鏡検査、内視鏡スコア評価は診療上の必要性から施行している場合のみ記載し、施行していない場合は欠損値とすることが可能です。Sigmoidoscopy (S 状結腸までの評価)でも代用可です。

また、新規治療開始後 52 週の下部内視鏡検査は新規治療開始後 44 から 78 週までに実施されたものを採用します。Sigmoidoscopy (S 状結腸までの評価)でも代用可です。

4. 同意取得後、治療開始前、開始後 10～16、24±4、44～78 週に便を提出してもらい便中カルプロテクチンを測定します。治療開始前については、8 週間以内に保険診療で測定されている結果を用いることがあります。

表 1.

京都大学医学部附属病院	G1233 遺伝性疾患診断のための網羅的解析およびバイオマーカー探索研究
	R2831 免疫疾患における新規自己抗体・抗原・バイオマーカーの探索
	G0729 炎症性疾患の迅速診断と病態解明を目的としたバイオマーカー探索研究
成育医療研究センター	R2443 小児における潰瘍性大腸炎および類似疾患における自己抗体・抗原の同定
大阪母子医療センター	なし
大阪医科薬科大学	G0729 炎症性疾患の迅速診断と病態解明を目的としたバイオマーカー探索研究
久留米大学	G0729 炎症性疾患の迅速診断と病態解明を目的としたバイオマーカー探索研究
埼玉県立小児医療センター	G1233 遺伝性疾患診断のための網羅的解析およびバイオマーカー探索研究
	G0729 炎症性疾患の迅速診断と病態解明を目的としたバイオマーカー探索研究
順天堂大学	G0729 炎症性疾患の迅速診断と病態解明を目的としたバイオマーカー探索研究
済生会横浜市東部病院	G0729 炎症性疾患の迅速診断と病態解明を目的としたバイオマーカー探索研究
大津赤十字病院	G0729 炎症性疾患の迅速診断と病態解明を目的としたバイオマーカー探索研究
神戸大学	なし
横浜市大市民総合医療センター	なし

6. 研究実施期間

研究機関の長の許可日より2030年12月31日までです。

7. 研究対象者の負担並びに予測されるリスクおよび利益

血液を用いた研究のために血液を数 ml 使用しますが、診療で不可欠な採血時に付随して行うため、本研究に参加したために来院回数や採血回数が増加することはありません。また、研究に使用させていただく血液量はそれほど多いものではなく、負担・リスクとなるような有害事象を生じる可能性は低いと考えられます。通常の採血に伴う疼痛・皮下出血・神経障害などの負担・リスクはありますが、これらは研究参加において追加で発生するものではなく、通常の診療においても不可避のものです。

この研究へ参加することでの研究対象者ご自身が得る直接的な利益は保証できません。ただし、測定結果が治療方針の決定に有用な情報となる場合があります。また、この研究の成果は、今後の小児炎症性腸疾患分野における医療提供の発展に寄与することが期待されます。

8. 健康被害に対する補償の有無

本研究により健康被害が追加でもたらされる可能性は極めて低いですが、万が一健康被害が起こった場合は担当医師に伝えて下さい。医師の判断により、診察や治療を行う等、適切な処置を直ちに行います。その際、検査や治療などが必要となった場合の費用に関しては、通常の診療と同様、保険診療の範囲内での対応となります。

9. 研究への参加とその撤回について

この説明書をお読みになり担当医の説明を聞いて、この研究への参加に同意される場合は、別紙の同意書に署名をして下さい。たとえ同意しない場合でも一切不利益は生じません。また、研究対象者がこの研究に同意した後でも、その同意をいつでも撤回できます。同意を撤回される場合は別紙の同意撤回書に署名して下さい。研究期間中にご本人あるいはご家族などの代諾者の申し出があれば、可能な限り収集した試料および情報を破棄し、それ以降は研究に用いられることはありません。ただし、同意を取り消された時点で、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ので、この点、ご了承ください。

10. この研究に関する情報の提供について

研究対象者が希望された場合、他の研究対象者等の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、この研究計画の内容を確認することができます。また、研究の方法についての資料が必要な場合は用意いたします。その場合は、説明文末尾の本研究に関するお問い合わせ先に相談をしてください。

11. 個人情報の取扱いについて

この研究により得られたあなたの個人情報は、厳重に管理しますので病院外に漏れることはありません。コード番号で仮名化しますが、コード番号と個人情報の一覧表は、各機関で鍵のかかる場所に厳重に管理します。

なお、この研究で得られた結果を専門の学会や、学術雑誌に発表されることがありますが、研究対象者の名前などの個人情報は一切発表されることはなく、プライバシーは厳重に保護されます。

12. 試料・情報の保管および廃棄の方法

研究対象者の試料・情報は研究実施期間の終了か本研究の結果をまとめた論文発表時点のいずれか遅い方から少なくとも10年間保管します。個人情報保護を厳重に行った上で、研究責任者が管理・保管します。研究対象者の試料を廃棄する際には仮名化識別番号(コード番号)などを削除した上で、医療廃棄物として廃棄します。情報の廃棄については、紙は焼却、データは復元が不可能な完全な消去により廃棄します。

13. 試料・情報の二次利用、他研究機関に提供する可能性の有無

本研究で収集した試料・情報は、同意を受ける時点では特定されない将来の研究(診断薬開発における臨床性能試験を含む)のために用いる可能性があります。他の研究への二次利用および他研究機関へ提供する際は、新たな研究計画について倫理審査委員会で承認された後に行います。また、ホームページ上で、研究の目的を含む研究実施の情報を公開し、研究対象者が拒否できる機会を保障します。

<将来の研究に関する情報の研究代表機関における掲載先 >

<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/research/disclosure.html> 「京都大学医学部附属病院 人を対象とする医学系研究に関する情報公開」

もしくは、

<https://pediatrics.kuhp.kyoto-u.ac.jp> 「京都大学医学部附属病院 小児科 HP」

14. 費用および謝礼について

ご参加いただくにあたって、研究対象者に費用負担が増えることはありません。通常の診療における自己負担分はご負担いただきます。なお、謝金の支払いはありません。

15. 研究資金・利益相反

本研究に関わる研究資金は、公的研究費(日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 課題名「抗インテグリン $\alpha v \beta 6$ 自己抗体測定による、小児期の潰瘍性大腸炎における病勢評価のエビデンス創出とクローン病の層別化に向けた探索研究」と共同研究機関である株式会社医学生物学研究所から受け入れる研究費より支出されます。抗インテグリン $\alpha v \beta 6$

抗体測定に関わる費用は、同企業が負担し、抗体測定を無償にて行います。また、採検査資材作成費用、検体搬送費用、検査報告書送付費用、検体保管にかかる費用、LRG 測定にかかる費用の一部も同企業が負担をします。また、本研究には MBL 社と本研究に関わる知的財産の関与がある研究者が参加しています。研究において、その他の開示すべき利益相反は上記のみです。共同研究を行っている上記企業から研究費の提供を受けています。この研究の研究責任者と研究分担者に係る利益相反については、「京都大学利益相反ポリシー」「京都大学利益相反マネジメント規程」に従い、「京都大学臨床研究利益相反審査委員会」および各共同研究機関の臨床研究利益相反マネジメント委員会において適切に審査されています。

16. 特許権が生み出される可能性と権利の帰属先

この研究により何らかの新たな知見が得られることがあります。その際に生じる特許権等の知的財産権は、提供されたデータに対してではなく、研究者に対するものです。従いまして、この研究の結果によって生じる特許権等の知的財産権は京都大学に属します。

17. 本研究に関する相談窓口

1)研究課題の相談窓口

研究代表者 京都大学医学部附属病院 小児科 日衛嶋 栄太郎
(tel) 075-751-3290 (E-mail) hietaro@kuhp.kyoto-u.ac.jp

2)各機関の相談窓口

京都大学の相談窓口

京都大学医学部附属病院 臨床研究相談窓口

(tel) 075-751-4748 (E-mail) ctsodan@kuhp.kyoto-u.ac.jp

他機関の研究対象者の相談窓口

大阪医科薬科大学 小児科学教室

(tel) 072-683-1221

18. 研究機関の名称・研究責任者の氏名

【本学における実施体制】

1) 研究代表機関

京都大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター 助教 日衛嶋 栄太郎

2) 共同研究機関

国立成育医療研究センター 消化器科 診療部長 新井 勝大

埼玉県立小児医療センター 消化器・肝臓科 診療科長 岩間 達

順天堂大学 小児科・思春期科 先任准教授 工藤 孝広

久留米大学 小児科学教室 准教授 水落 建輝
大阪医科薬科大学 小児科学教室 助教 梶 恵美里
済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 医長 梅津 守一郎
大津赤十字病院 第二小児科部 副部長 田中 孝之
大阪母子医療センター 消化器・内分泌科 副部長 萩原 真一郎
東京大学医科学研究所附属病院 TR・治験センター 准教授 野島 正寛
株式会社医学生物学研究所 研究開発本部 シニアエキスパート 蜂矢 隆久

19. 試料・情報の管理について責任を有する者

京都大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター 助教 日衛嶋 栄太郎