

作成日 2022年9月29日 版数 1.0

改訂日 2023年3月31日 版数 2.0

改訂日 2023年8月3日 版数 3.0

改訂日 2024年11月21日 版数 4.0

2020年7月28日～2021年3月31日の間に、当院において実施された多施設共同研究「免疫チェックポイント阻害薬の薬物動態および免疫原性と薬効・副作用情報の体系的評価と適正使用法確立に関する研究」

(共同研究機関：旭川医科大学病院)に参加された方および

当院に通院もしくは入院し、がんまたは難治性自己免疫疾患と診断された方を対象とする

「実臨床における抗体医薬品の免疫原性評価と個人差要因解明

に関する前向き観察研究」へのご協力のお願い

研究機関名：札幌医科大学附属病院

研究機関長：渡辺 敦

研究責任者 札幌医科大学附属病院 薬剤部 教授 福土 将秀

研究分担者 札幌医科大学附属病院 消化器内科 教授 仲瀬 裕志

札幌医科大学附属病院 皮膚科 教授 宇原 久

札幌医科大学附属病院 皮膚科 准教授 肥田 時征

札幌医科大学附属病院 免疫・リウマチ内科 教授 高橋 裕樹

研究協力者 札幌医科大学附属病院 薬剤部 主査 山崎 将英

札幌医科大学附属病院 薬剤部 薬剤師 中野 敬太

1. 研究の目的・意義

抗体医薬品は、がんや自己免疫疾患などの様々な病気の治療に用いられていますが、タンパク質から成る医薬品であるため、体内に投与された後、異物として認識されて（このことを免疫原性と呼びます）、抗体医薬品に対する抗体（このことを抗薬物抗体と呼びます）が産生することが知られています。抗薬物抗体が産生すると、薬物血中濃度が低下することや、有効性・安全性に影響を及ぼす可能性も考えられています。最近、抗薬物抗体の発現の個人差について、腸内細菌のバランスに影響を及ぼす抗菌薬などの使用や、血液中のタンパク質が関わっていることが分かってきました。また、遺伝子の違いによって、抗体医薬品の血中濃度の個人差やからだの中で抗薬物抗体の作られやすさが異なることが明らかにされてきました。

本研究は、患者さんの血液の一部をご提供いただき、抗体医薬品に対する免疫原性の実体を解明し、その個人差の原因を明らかにする目的で計画されました。この研究の成果は、将来同じ抗体医薬品を用いた治療を受けられる患者さんの治療成績の向上に貢献できる可能性があります。

2. 研究の方法

(1) 対象

対象となる患者さんは、2020年4月1日以降 2027年12月31日迄の間に、札幌医科大学附属病院消化器内科、皮膚科、または免疫・リウマチ内科などでクローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、掌蹠膿疱症、悪性腫瘍（悪性黒色腫など）、または関節リウマチなどと診断され、下記の抗体医薬品を用いた治療を受けている方、またはこれから受けられる方です。さらに、当院薬剤部において過去に実施した先行研究（「免疫チェックポイント阻害薬の薬物動態および免疫原性と薬効・副作用情報の体系的評価と適正使用法確立に関する研究」承認番号 2-1-16、研究実施期間：令和2年7月28日～令和3年3月31日）に参加された旭川医科大学病院の患者さんを対象とします。

＜対象となる抗体医薬品＞抗 TNF α 抗体製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ、オゾラリズマブ）、IL-12/23 阻害薬（ウステキヌマブ）、IL-23 阻害薬（グセルクマブ、リサンキズマブ、チルドラキズマブ、ミリキズマブ）、IL-17A 阻害薬（セクキヌマブ、イキセキズマブ）、IL-17A/17F 阻害薬（ビメキズマブ）、IL-17RA 阻害薬（プロダルマブ）、IL-36R 阻害薬（スペソリマブ）、IL-6R 阻害薬（トシリズマブ、サリルマブ、サトラリズマブ）、 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン阻害薬（ベドリスマブ）、PD-1 阻害薬（ニボルマブ、ペムプロリズマブ、セミプリマブ）、PD-L1 阻害薬（アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ）、CTLA-4 阻害薬（イピリムマブ、トレメリムマブ）、抗 CD19 抗体製剤（イネピリズマブ）、抗 BLyS 抗体製剤（ベリムマブ）、**IFNAR1 阻害薬（アニフロルマブ）、C5 阻害薬（エクリズマブ、ラプリズマブ）、FcRn 阻害薬（ロザノリキズマブ）**。バイオ後続品（インフリキシマブ BS、アダリムマブ BS）も対象とします。

（２）研究期間

病院長承認後～**2028年3月31日**

（３）予定症例数

1000例

（４）研究方法

この研究は、札幌医科大学附属病院臨床研究審査委員会の承認を受け、所属機関長（病院長）の許可を受けておこなわれています。この研究では、国が定める「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を守って、適切に実施されます。

1. 使用する試料：

この研究に使用する試料は、日常診療の中で実施された血液検査後の残余検体を使用させていただきます。

2. 抗薬物抗体の測定：

抗体医薬品に対する抗薬物抗体が血液中に有るか否か、有る場合にはその量や中和活性の有無などを、免疫学的な方法を用いて測定します。

3. 薬物血中濃度の測定：

抗体医薬品が血液中にどれ位有るか（これを**薬物血中濃度**と呼びます）を、免疫学的な方法を用いて測定します。

4. 血液中ケモカイン濃度の測定：

免疫細胞の働きに関与するケモカインと呼ばれるタンパク質の血中濃度を、免疫学的な方法を用いて測定します。

5. 遺伝子多型解析：

血液からゲノム DNA を抽出して、抗体医薬品の血中濃度や抗薬物抗体の産生に影響を及ぼすことが知られている遺伝子の違い（これを遺伝子多型**と呼びます）について、PCR 法を用いて調べます。**

6. データ解析：

多くの患者さんから集められた情報を用いて、抗体医薬品に対する免疫原性の実体を解明し、その個人差の原因を多変量解析によって明らかにしていきます。また、治療効果と薬物血中

濃度、血液中ケモカイン濃度と抗薬物抗体の関係や**遺伝子多型との関連**についても検討させていただきます。これらの解析や測定はすべて、札幌医科大学附属病院薬剤部において実施します。

(5) 使用する情報

この研究では、院内の電子カルテに記載されている情報の中から、以下の項目を収集して使用させていただきます。その際には、氏名や生年月日などのあなたを特定できる情報は削除して使用いたします。

- 患者基本情報：年齢、性別、体重、喫煙歴、合併症、併用薬、診断名、疾患活動性など
- 血液検査データ：白血球数、肝機能検査値、腎機能検査値、C反応性タンパクなど
- 併用薬の情報：抗菌薬、プロバイオティクス（生菌製剤）、胃酸分泌抑制剤、免疫抑制剤・免疫調整剤など
- 安全性に関する情報：重篤な感染症、間質性肺炎、インフュージョンリアクション、遅発性過敏症（投与後3日以上経過後）など
- 有効性に関する情報：寛解および再燃の有無、無増悪生存期間、全生存期間、奏効期間など

(6) 試料・情報の保存と二次利用

この研究に使用した試料・情報は、研究の中止または研究終了後、終了報告書を提出した日から5年が経過した日までの間、施錠可能な場所（薬剤部内の部屋）で厳重に保管させていただきます。電子情報の場合は、パスワードなどで管理・制御されたコンピュータ内に保存いたします。その他の情報は、施錠可能な保管庫内で保存いたします。

将来、調べる項目を追加する可能性が生じた場合に、あなたからご提供いただいた試料・情報が、学術研究のために用いられる可能性があります。その場合、研究計画書を変更し、改めて臨床研究審査委員会の承認を受けた上で実施されます。

(7) 試料・情報の管理責任者

この研究に使用する情報は、以下の責任者が管理します。

札幌医科大学附属病院 病院長 渡辺 敦

(8) 研究結果の公表

この研究により得られた研究の成果は、氏名や生年月日などを削除し、あなたを特定できないように加工して、関連学会や専門の学術雑誌などに発表させていただきますので、ご了解ください。

(9) 研究に関する問い合わせなど

この研究に関して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。

あなたの試料・情報がこの研究に使用されることについて、あなたやあなたの代理人の希望によって取りやめることができます。研究目的での使用の取りやめを希望される場合には、研究に使用しませんので、**2028年1月31日**までの間に、下記の連絡先までお申し出ください。ただし、左記の期日を過ぎていて、すでに発表されてしまった結果については、取り消すことができませんので、その点をご了承ください。

研究への参加を取りやめた場合でも、あなたの治療内容・方針が影響を受けることは一切ありませんので、ご安心ください。

<連絡先>

札幌医科大学附属病院薬剤部・教授・福土^{みくど}将秀^{まさひで}

電話：011-688-9686（平日：9時00分～17時00分）

011-611-2111 内線 36120（夜間、休日、時間外）

ファックス：011-615-2524

電子メールアドレス：fukudom@sapmed.ac.jp