

「疾患活動性が安定した関節リウマチ患者におけるペ
フィシチニブ減量治療の有効性に関する前向き無作
為比較試験」の研究への参加について



作成日：2022 年 4 月 11 日

Ver.1.0

近畿大学病院 血液・膠原病内科

1 はじめに

臨床研究について

病気の原因の解明や、予防・診断・治療方法の改善などのために、人を対象として行われる研究を「臨床研究」といいます。現代の医療も、これまでの臨床研究の成果が積み重なって、病気の原因や治療法などが解明されてきました。医療をさらに進歩・発展させ、より効果的で安全な医療を行うためには、臨床研究は欠かせません。そして臨床研究を行うには、多くの患者さんのご理解とご協力が必要です。

研究のルールについて

患者さんの人権や安全を最大限に守るため、臨床研究では医療関係者が守るべきルールがあります。臨床研究にはいろいろなルールがありますが、この研究は「臨床研究法」という法律に従って実施します。

法律では、厚生労働大臣が認定した臨床研究審査委員会が研究の科学性や倫理性を審査し、承認されてから研究が開始できます。また、研究計画を厚生労働大臣に提出して、研究を実施する医療機関の管理者（病院長など）の承認も得る必要があります。この研究も、承認や提出を完了してから開始しています。

この研究についてさらに詳しく知りたい場合、研究計画書などを、研究者の権利及び他の患者さんの権利が侵害されない範囲で閲覧することができます。

同意について

この説明文書は、研究の内容や研究参加に関して説明するものです。内容をよくお読みいただき、研究に協力していただける場合は、同意書に署名をしてください。同意するかどうかは、あなたの自由な意思で決めてください。ご家族やご友人に相談して、後日お返事をいただいても構いません。また、同意した後でも、あなたの意思が変わった場合は同意を撤回することができます。同意しない場合

や、途中で同意を撤回した場合でも、それを理由にあなたが不利な扱いを受けることはありません。

同意撤回について

研究に参加することに同意した後でも、意思が変わった場合はその理由に関わらず同意を撤回することができます。同意を撤回した場合は、研究に関するあなたの情報や試料は廃棄します。ただし、同意撤回の時点ですでに論文などで成果を発表していた場合、それらは廃棄することができませんのでご了承ください。

個人情報の取り扱い

研究であなたのデータを取り扱う際は、名前や住所などの個人情報を削除して、研究用 ID をつけて個人を識別します。さらに、パスワードをつけたり鍵をかけたりにして、個人情報が外部に漏れないよう厳重に管理します。

この研究は外部の医療機関と共同で行いますので、あなたのデータを外部の医療機関と共有します。ただし、個人と研究用 ID を照合する対応表は、あなたが受診している医療機関のみが保有するので、外部の医療機関があなた個人を特定することはできません。

研究がきちんと行われているかを調べるため、監査担当者があなたの診療記録（カルテなど）を直接閲覧して確認することがあります。さらに、研究結果を医学雑誌や学会で発表します。どちらの場合でも、あなたを特定できるような情報が外部に漏れることや、公開されることはありません。なお、研究参加に同意すると、担当者の閲覧にも同意いただいたこととなります。

2 背景と目的

病気について

あなたが現在治療中の関節リウマチは、慢性的な関節の痛みを特徴とする原因不明の自己免疫性疾患です。多くの方が 40 代以降に発症し、現在日本には約 100 万人の患者さんがいます。関節リウマチは、手足を中心とした多関節炎と血液検査の自己抗体(リウマチ因子や抗 CCP 抗体)、および炎症反応(CRP や赤沈)などを元に診断されます。

治療には、生物学的製剤や JAK 阻害剤などの免疫抑制剤が使われていますが、副作用のために中止してしまう方もいます。また、これらの薬剤は金額も高いので、国が支払う医療費が高額になることも問題視されています。近年、生物学的製剤では関節リウマチの病勢が安定した患者さんにおける薬剤の減量・中止の可能性を検討した試験がいくつか行われていますが、JAK 阻害剤は比較的歴史の浅い薬剤であり、そのような検討はあまりされていません。



スマイラフについて

ペフィシチニブ(スマイラフ)は、JAK 阻害剤の一つで、炎症を起こす物質である「サイトカイン」のはたらきを抑制し、関節リウマチに伴う関節痛の緩和などに使用されている免疫抑制剤です。非常に高い有効性を有する薬剤ですが、一方で高価であることや、免疫抑制作用により带状疱疹をはじめとする感染症の発症頻度が上昇することが問題となっています。通常は 1 日に 150mg を服用しますが、150mg の服用が困難なケースでは患者さんの状態に合わせて 100mg で治療することもあります。状態のよい患者さんでの 100mg の有効性は実証されていませんが、150mg よりも安価となり、副作用の発症頻度も軽減する可能性があるため、本研究で検討することにしました。



研究の目的

スマイラフ 150mg と 100mg の関節リウマチに対する有効性及び有害事象の頻度について調べるため、この研究を計画しました。有効性は、疼痛・腫脹関節数、および血液検査の変化によって評価します。有害事象とは、あなたに起こるあらゆる有害な出来事で、薬が原因ではないものも含みます。

3 研究に参加できる方

研究には、参加に関する基準があります。あなたが研究参加の基準に当てはまるかは、担当医師が最終的に判断します。



参加できる基準

- 1) 文書による同意をいただいた方
- 2) 20 歳以上の方
- 3) 関節リウマチと診断されている方
- 4) スマイラフ 150mg を少なくとも 12 週間以上服用されている方
- 5) スマイラフ服用後、12 週間以降関節リウマチが安定している方
- 6) 以下のいずれの薬剤の投与も受けていない方、もしくは、来院 1 回目の前の少なくとも 28 日の間、以下のいずれかの薬剤を投与されているが、安定した投与量（減量もしくは増量がない）である方：
 - 非ステロイド系抗炎症薬（外用薬を除く）
 - 経口モルヒネ又はこれに相当するオピオイド鎮痛薬（30 mg/日以下）
 - アセトアミノフェン
 - 経口副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算で 10 mg/日以下）
 - メトトレキサート、サラゾスルファピリジン、レフルノミド、金、ブシラミン、タクロリムス、イグラチモド、シクロスポリン、シクロホスファミド、アザチオプリン、ミノマイシン、その他関節リウマチの治療に適応のある薬剤（ロベンザリット、アクタリット、ヒドロキシクロロキン、D-ペニシラミン等）
- 7) スマイラフ 150mg を投与している間、医師の判断により安全性の観点で減量する必要がなかった方



参加できない基準

- 1) 関節リウマチ以外の疾患でスマイラフが処方されている方
- 2) 医師が研究参加を不適切と判断した方
- 3) 前治療期間中、以下の薬物の投与および治療法が行われた患者：
 - エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブペゴル、アバタセプト、トシリズマブ、デノスマブ、リツキシマブ
 - プレドニゾン換算で 10 mg/日を超える用量の副腎皮質ステロイドの経口投与
 - 30 mg/日（又は他のオピオイド鎮痛薬と同等の用量）を超える用量のモルヒネの経口投与
 - 生ワクチン及び弱毒生ワクチンの使用。不活化ワクチンは投与することができる（インフルエンザ、肺炎球菌ワクチン、带状疱疹ワクチン、COVID-19 ワクチン等）
 - 血漿交換療法
 - 対象関節の手術
 - 対象関節における関節軟骨保護剤の使用（NSAID 結合ヒアルロン酸、ヒアルロン酸、ステロイド等）。
- 4) スマイラフ 150mg を投与している間、医師の判断により安全性の観点で減量を経験したことのある方

4 研究の方法



無作為化について

研究では、スマイラフ 150mg を使用する「用量維持グループ」と、スマイラフ 100mg を使用する「用量減量グループ」に 1 : 1 で分けて比較します。グループ分けは、「無作為化（ランダム化）割り付け」という方法で行います。コンピューターに情報を入力して、プログラムがランダムにグループ分けをする方法です。

どちらのグループに入るかは、あなたも担当医師も選ぶことができません。そのため、あなたが希望するグループに入れない可能性があります。

治療方法

用量維持グループに割り付けられた場合は、これまで通りの用量のスマイラフを服用します。用量減量グループに割り付けられた場合は、**100mg** のスマイラフを服用します。薬を飲み忘れてしまった場合、その日中であれば時間を問わずに服用してください。

研究スケジュール

研究に参加していただいた場合は、以下のスケジュールに沿って検査や診察を行います。

	被験者登録期間 ^{注1}		治療期間			
来院回数	1	2	-	3	4	早期 終了
来院日	-84～-1 日目	-1 日目	1 日目	85 日目 (3 か月)	169 日目 (6 か 月)	ペフィシ チニブ投 与中止の 7 日以内
指定日からの 許容範囲	-	±0	±0	±21	±21	±7
無作為化	○					
血液検査	○	○		○	○	○
通常診察・ 問診 ^{注2}	○	○		○	○	○
有害事象の 確認				○	○	

注1：来院回数1と2が同日になる場合もあります。

注 2：「通常診察・問診」は下記「診察・検査について」を参照して下さい。



診察・検査について

研究では、スケジュールに沿って、次のような検査を実施します。

1) 背景情報

生年月日、性別、喫煙歴、飲酒歴、既往歴、合併症、薬歴についてお聞きします。

2) 身体所見

バイタル（体温、血圧）、身長、体重を測定します。関節所見も取ります。また、すべての有害な事象と併用薬を確認します。

3) 質問票・痛みのスコア

あなたの体調と痛みについて、質問票を記入してください。

4) 血液検査

各来院時に、血液検査で CRP、赤沈を測定します。なお、RF は来院回数 1 の 6 か月前まで、ACPA は来院回数 1 の 2 年前までに測定されていなければ来院回数 1 で測定します。

5) 試験薬の服用の確認

スマイラフの服用状況についてお聞きします。



併用薬・併用療法の制限

研究期間中は、スマイラフ 150mg または 100mg のどちらかを服用いただく他に、すでにあなたが使っている治療を継続しますが、研究期間中は原則として一部の薬剤・療法については用法・用量の変更は行いません。ただし、用法・用量を変更しないことであなたに重大な危険が予想される場合は、研究参加を中止するなど、適切に対応します。また、メトトレキサートとプレドニゾロンは、研究開始時(来院回数 1)の用量を超えない範囲で減量又は増量することができます。スマイラフの減量により関節リウマチの症状が悪化した場合は、来院予定日でなくても速やかに連絡を取り、適切に対処します。

スマイラフとの飲み合わせが悪いため、またはスマイラフ 150mg または 100mg の効果を正しく評価できなくなってしまうため、研究期間中に併用できない薬や治療法があります。普段飲んでいない薬を服用したい場合は、服用する前に担当医に相談してください。この研究期間中に併用できない薬・治療法はつぎのとおりです。

- 1) 生物学的製剤：エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブペゴル、アバタセプト、トシリズマブ、デノスマブ、リツキシマブ
- 2) 30 mg/日（又は他のオピオイド鎮痛薬と同等の用量）を超える用量のモルヒネの経口投与
- 3) 生ワクチン及び弱毒生ワクチン
- 4) 血漿交換療法
- 5) 対象関節の手術
- 6) 対象関節における関節軟骨保護剤の使用を禁止する（NSAID 結合ヒアルロン酸、ヒアルロン酸、ステロイド等）

5 研究期間と参加人数

研究参加に同意いただいた場合、あなたの参加期間は試験薬処方開始から 24 週間です。ただし、途中で同意を撤回した場合は、同意撤回の時点で参加終了となります。

研究全体は、2022 年 5 月 1 日から 2025 年 9 月 30 日まで実施する予定です。全国の 7 施設の医療機関で、合計 60 名の方に参加いただく予定です。

6 予測される利益及び不利益

予測される利益

この研究により、12 週間以上、通常量のスマイラフで関節リウマチが安定した患者さんにおけるスマイラフ減量の有効性が実証されれば、重大副作用である感

染症の頻度が減少し、あなたの経済的負担が軽減する可能性も考えられます。さらに、この研究の成果が医療全体に還元されることで関節リウマチ患者さん全体が利益を受けられる可能性があります。



予測される不利益

この研究では、2つのグループにランダムに割り付けられるため、あなたが希望する治療を受けられない可能性があります。また、スマイラフ 150mg 及び 100mg のどちらに割り付けられても、帯状疱疹のような副作用が現れることが知られています。さらに 100mg に割り付けられた場合、150mg に比べ関節リウマチが悪化する可能性があります。それぞれの薬剤において報告されている副作用の一覧は、次項の表をご覧ください。



副作用一覧

試験薬においては次のような副作用が報告されています。

1) 重大な副作用

(ア) 感染症

帯状疱疹（12.9%）、肺炎（ニューモシスチス肺炎等を含む）（4.7%）、敗血症（0.2%）等の重篤な感染症があらわれることがある。

(イ) 好中球減少症（0.5%）、リンパ球減少症（5.9%）、ヘモグロビン減少（2.7%）

(ウ) 消化管穿孔（0.3%）

(エ) 機能障害、黄疸

AST（0.6%）、ALT（0.8%）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（5.0%）があらわれることがある。

(オ) 間質性肺炎（0.3%）

2) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
感染症及び寄生虫症	咽頭炎、上咽頭炎、 上気道感染、気管支 炎、インフルエン ザ、膀胱炎	扁桃炎、副鼻腔炎、 胃腸炎、結膜炎、中 耳炎、足部白癬、歯 周炎、歯肉炎、口腔 ヘルペス、単純ヘル ペス、尿路感染	
神経系障害		頭痛	
血管障害		高血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障 害		上気道の炎症、咳 嗽、口腔咽頭痛、喘 息	
胃腸障害		悪心、嘔吐、口内 炎、齦歯、下痢、便 秘、胃炎、胃食道逆 流性疾患、上腹部 痛、腹部不快感	
皮膚及び皮下組織障害		湿疹、発疹	
筋骨格系及び結合組織障 害		筋痙縮、背部痛	
一般・全身障害及び投与 部位の状態		発熱、倦怠感	
臨床検査	血中 CK 増加、脂質 増加	白血球数減少、肝機 能検査値上昇、血中 β -D グルカン増 加、血中コレステロ ール増加	AST 増加、ALT 増加、 γ -GTP 増加、B 型肝炎 DNA 増加

7 健康被害の補償について

研究参加中にあなたに健康被害が生じた場合、担当医師が責任をもって治療を行います。必要な場合は専門の医師に紹介なども行います。他の病院を受診した場合は、その旨を連絡してください。治療にはあなたの健康保険を使用しますので、自己負担分は原則あなたの負担になります。ただし、医薬品副作用被害救済制度（以下「救済制度」といいます）に該当する場合は、健康被害の内容や程度に応じて、医療費や医療手当等の給付を受けられる場合があります。次の条件に該当した場合に、給付請求を行うことができます。

- 1) 医薬品を適正に使用した結果、医薬品の副作用により健康被害が生じた
- 2) 健康被害の程度が、次の①～③のいずれかに該当する場合
 - ①入院治療を必要とする程度の健康被害で医療を受けた場合
 - ②日常生活が著しく制限される程度の障害がある場合
 - ③死亡した場合

給付可否は、厚生労働省の外部有識者で構成される審議会で審議されます。また、本研究では研究対象者に生じた副作用以外の健康被害の補償に備えて、臨床研究保険に加入しています。医師に過失がある場合は、医師賠償責任保険により賠償を行います。

8 研究に参加しない場合の治療方法

研究に参加しない場合は、現在の治療を継続します。

9 研究終了後の治療について

この研究は、保険診療の範囲内で実施するので、研究終了後もあなたが希望する場合は同じ治療を継続します。あなたが同じ治療を希望しない場合は、研究参加前の治療方法を実施します。

10 費用負担及び謝礼について

この研究は保険診療の範囲内で行います。あなたの健康保険の自己負担率に応じた金額があなたの自己負担になります。スマイラフ 150mg も 100mg も保険で認められた通常用量であり、また通常の診療と比べて同じ程度の来院頻度で、同様の検査を行いますので、研究に参加することであなたの自己負担額が大きく増えることはありません。なお、この研究では謝礼はお渡ししていません。

11 あなたに守っていただきたいこと

この研究に参加頂けた場合、参加期間中は以下の事項を守ってください。

- ・毎回の受診時に、余った薬剤を全て持参するか、残薬数を数えてきてください。
- ・他の医療機関を受診した場合は、研究に参加していることを伝えてください。
- ・入院した場合、妊娠した場合、誤って授乳してしまった場合はすぐに担当医師に連絡してください。

12 研究の中止



個人の研究参加中止

あなたに次のような状況が起こった場合、あなたの研究参加を中止する場合があります。

1. 被験者が同意を撤回した場合
2. 死亡または死亡につながる恐れのある疾病等が発現した場合
3. 被験者が妊娠した場合
4. 重大な研究実施計画書逸脱が判明した場合
5. その他研究参加によるリスクが利益を上回ると研究責任医師が判断した場合

中止が決まったら、あなたの体調が安定したことを確認するまで、経過観察を行う場合がありますので、ご協力をお願いいたします。



研究全体の中止

次のような状況が発生した場合、研究全体が中止になる場合があります。

- ・ 予測できない重篤な疾病等が発生し、被験者全体への不利益が懸念される場合
- ・ 法及び関連法令または研究計画書に対する重大な違反／不遵守が判明した場合
- ・ 倫理的妥当性もしくは科学的合理性を損なう、または損なう恐れのある事実を得た場合
- ・ 被験者に対する重大なリスクが特定された場合
- ・ 認定臨床研究審査委員会に意見を述べられた場合
- ・ 厚生労働大臣に中止要請や勧告を受けた場合

中止が決まった場合、患者さんに速やかにお知らせし、研究の中止と中止後の経過観察を行います。

13 試料・情報について



試料の保管と廃棄

血液検体などの試料は、研究で必要な検査を行った後、院内の手順に従って適切に廃棄しますので、長期間の保管は行いません。



情報の保管と廃棄

研究中、すべての情報は施錠可能な場所で保管し、セキュリティに十分注意して取り扱います。研究終了後は 5 年間保管し、保管期間が終了した場合、あなたのデータを含むすべての情報は、物理的または電子的に読み取れない方法で匿名化してから廃棄します。なお、同意撤回された患者さんの情報は同意撤回後すぐに廃棄します。

14 研究の情報公開

この研究の概要及び研究結果は、臨床研究実施計画・研究概要公開システム（略称 jRCT）（<https://jrct.niph.go.jp/>）で公開されます。研究に参加する医療機関の掲示物やホームページでも公開します。さらに研究成果は、医学雑誌や学会で発表します。また、この研究で使用するスマイラフの製造販売業者であるアステラス製薬株式会社のホームページで公開されることもあります。

jRCT やホームページに掲載される情報は、誰でもご覧になることができます。ただし、あなたの個人情報が公開されることはありませんのでご安心ください。

15 研究費と利益相反

研究における利益相反とは、研究結果がゆがめられる恐れのある利益が発生している状態をいいます。たとえば、研究に使用している薬を製造している製薬会社の社員が研究を行っている場合、その薬が効かないなどの製薬会社にとって不利益な結果にならないよう、研究データが書き換えられたり、製薬会社にとって都合が良いように結果を解釈したりする恐れがあります。

この研究で使用するスマイラフの製造販売業者であるアステラス製薬株式会社からの資金提供を受けて、共同研究として実施します。研究全体に関する利益相反及び研究代表医師・研究責任医師・研究分担医師の個人の利益相反は、研究開始前に利益相反状況を申告し、各々の所属機関において事実確認を行います。これらの利益相反は事前に申告し、臨床研究審査委員会で審査・承認を受けた利益相反管理計画に基づいて適切に管理・公表します。研究開始後も適切に再申告と承認を得ることとなっています。

16 研究組織

この研究は、以下の研究代表医師が、研究に参加する医療機関全体と各機関の医師をまとめています。

医療機関名	大阪市立大学医学部附属病院
研究代表医師	膠原病・リウマチ内科 橋本 求

当院では、次のような研究体制で実施します。

医療機関名	近大病院
研究責任医師	血液・膠原病内科 野崎 祐史

研究に参加している全ての医療機関の一覧は、別紙をご覧ください。

大阪市立大学医学部附属病院

近畿大学医学部附属病院

関西医科大学附属病院

大阪医科薬科大学附属病院

大阪市立総合医療センター

神戸大学医学部附属病院

大阪赤十字病院

17 臨床研究審査委員会

この研究は、厚生労働大臣に認定された、以下の臨床研究審査委員会で審査されています。厚生労働大臣からは、以下の通り認定を受けています。

名称	大阪市立大学医学部附属病院 臨床研究審査委員会
所在地	大阪府 大阪市阿倍野区旭町 1-2-7 あべのメディックス 6 階
認定情報	認定番号：CRB5200004 認定日：令和 3 年 1 月 26 日
問い合わせ	臨床研究審査委員会事務局 06-6645-3456

18 問い合わせ窓口

この研究に関してわからないことや相談したいことがある場合は、以下の相談窓口に連絡してください。

実施機関名	近畿大学病院 血液・膠原病内科
担当者	研究担当医師 伊丹 哲
電話番号	0723-66-0221
受付時間・曜日	月曜日から金曜日・9時-17時

（その他、苦情等の窓口）

研究事務局

橋本 求、山田 真介

大阪市立大学大学院医学研究科 膠原病内科学

電話番号：06-6645-39

