

臨床研究等（研究題目：HLA 1 座不適合非血縁者間骨髄移植における従来型 GVHD 予防法と抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン併用 GVHD 予防法の無作為割付比較試験）の説明と参加のお願い

この説明文書について

あなたは、病名（ ）と診断され、同種造血幹細胞移植を行ったほうが、化学療法を継続する、あるいは治療を終了するより治療成績が良いため、同種造血幹細胞移植の適応と判断されました。ドナー検索が行われ、HLA1 座不適合の非血縁ドナーから骨髄移植が計画されています。

この説明文書は、「HLA1 座不適合の非血縁ドナーから骨髄移植を受ける予定の患者さんを対象にして、従来の GVHD 予防法と抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンを併用する新規 GVHD 予防法の効果や安全性を比較する臨床試験」への参加をお願いするため、臨床試験の内容や参加に同意していただくための手続きなどについて説明したものです。内容を十分理解した上で、この臨床試験に参加するかどうか決めて下さい。この説明を十分理解し、臨床試験に参加しても良いと考えられた場合には、説明を受け理解された「研究参加同意書」の中の項目の口にご自分でチェックのうえ、署名または記名・押印してくださるようお願いいたします。この説明文書をお持ち帰りになり、ご家族の方などと相談されてから決めていただいてもかまいません。記載してある内容やその他、臨床試験に関してわからないことや聞きたいことがありましたら、遠慮なく質問して下さい。担当医師がお答えします。

なお、この臨床試験は日本造血細胞移植学会が主導する臨床試験として計画されています。日本造血細胞移植学会は、造血細胞移植の研究を推進しその治療成績および安全性の向上を図り、それにより患者およびドナーの福利に資することを目的とした学会組織です。

また、この臨床試験は、日本造血細胞移植学会の倫理審査委員会および自治医科大学臨床研究等倫理審査委員会の承認を得たうえで、自治医科大学学長の許可を受けています。

1. 研究機関の名称及び研究者の名称

この臨床試験を行う研究者は、次のとおりです。

自治医科大学内科学講座血液学部門	教授	神田 善伸
自治医科大学内科学講座血液学部門	教授	室井 一男
自治医科大学内科学講座血液学部門	准教授	大嶺 謙
自治医科大学内科学講座血液学部門	講師	翁 家国
自治医科大学内科学講座血液学部門	講師	藤原 慎一郎

自治医科大学内科学講座血液学部門	講師	佐藤 一也
自治医科大学内科学講座血液学部門	特命講師	上田 真寿
自治医科大学内科学講座血液学部門	学内講師	畑野 かおる
自治医科大学内科学講座血液学部門	助教	蘆澤 正弘
自治医科大学内科学講座血液学部門	助教	山本 千裕
自治医科大学内科学講座血液学部門	臨床助教	山崎 諒子
自治医科大学内科学講座血液学部門	臨床助教	中野 裕史
自治医科大学内科学講座血液学部門	臨床助教	皆方 大佑
自治医科大学内科学講座血液学部門	臨床助教	海野 健斗
自治医科大学内科学講座血液学部門	臨床助教	伊藤 祥子
自治医科大学内科学講座血液学部門	臨床助教	戸田 由美子
自治医科大学内科学講座血液学部門	臨床助教	池田 喬司
自治医科大学内科学講座血液学部門	非常勤医員	川崎 泰史
自治医科大学内科学講座血液学部門	非常勤医員	真島 清美
自治医科大学内科学講座血液学部門	非常勤医員	杉本 美幸
自治医科大学附属病院臨床研究支援部	臨床研究コーディネーター	前田由利子
自治医科大学附属病院臨床研究支援部	臨床研究コーディネーター	高津戸文江
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	准教授	賀古 真一
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	講師	仲宗根 秀樹
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	講師	木村 俊一
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	助教	菊地 美里
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	助教	和田 英則
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	助教	亀田 和明
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	臨床助教	楠田 待子
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	臨床助教	赤星 佑
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	臨床助教	玉置 雅治
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	臨床助教	早川 仁
京都大学医学部附属病院血液・腫瘍内科	助教	諫田 淳也
京都大学医学部附属病院血液・腫瘍内科	講師	近藤 忠一
天理よろづ相談所病院血液内科	副部長	赤坂 尚司

神戸市立医療センター中央市民病院血液内科	部長	石川 隆之
東北大学病院血液免疫科	講師	大西 康
熊本医療センター血液内科	医長	河北 敏郎
安城更生病院血液・腫瘍内科	部長	澤 正史
札幌北榆病院血液内科	医長	重松 明男
倉敷中央病院血液内科	医長	前田 猛
東海大学医学部付属病院 血液腫瘍内科	講師	鬼塚 真仁
愛媛県立中央病院血液腫瘍内科	部長	名和 由一郎
がん・感染症センター都立駒込病院血液内科	医師	名島 悠峰
神奈川県立がんセンター血液内科	医長	立花 崇孝
慶應義塾大学医学部血液内科	医長	加藤 淳
獨協医科大学越谷病院糖尿病内分泌・血液内科	教授	森田 公夫
埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科	部長	康 勝好
広島大学病院血液内科	助教	川瀬 孝和
田附興風会医学研究所北野病院 血液内科	主任部長	有馬 靖佳
田附興風会医学研究所北野病院 血液内科	部長	北野 俊行
田附興風会医学研究所北野病院 血液内科	副部長	田端 淑恵
田附興風会医学研究所北野病院 血液内科	副部長	饗庭 明子
田附興風会医学研究所北野病院 血液内科	副部長	岸本 渉
田附興風会医学研究所北野病院 血液内科	副部長	瀧内 曜子

2. 臨床試験について

私たちは患者さんに対し最善の治療法を提供するとともに、より良い治療法の開発を試みています。期待される新しい治療法を確立するためには、その治療を行い安全性と治療効果を確認することが前提にあります。そして、次のステップとして、新しい治療法と従来の治療法を比較する必要があります。

このように、患者さんを対象とした治療研究を「臨床試験」と呼びます。

今回、ご協力をお願いする「臨床試験」は“自主臨床試験”と呼ばれるもので、診療に携わる医師が、実際の医療現場における医学的な必要性和重要性を考えて行うものです。製薬会社などが行う“新薬”の安全性、有効性データを得るための試験、いわゆる“治験”ではありません。

「臨床試験」は患者さんを対象とした研究ですので、参加していただいた患者さんが不利益を被らないよう、その医学的意義と倫理性を厳しく審査された研究計画書（プロトコル）に従って実施されます。この臨床研究は、当院の「医の倫理委員会」の審査を経て病院長の許可を受けて実施されます。

3. 同種造血幹細胞移植について

（１）同種造血幹細胞移植とは

同種造血幹細胞移植は急性白血病などの血液細胞の悪性腫瘍に対する治療として広く行われている治療法です。血液細胞の悪性腫瘍は抗癌剤の効果が出やすい疾患ですが、

抗癌剤だけで根治する人は半分以上です。そこで、より強い抗癌剤治療が望まれたのですが、抗癌剤の量を増量すると、副作用の骨髄抑制のために白血球や血小板などが回復しなくなってしまいます。そこで、強い抗癌剤治療を行った後に、造血を行う際の根幹の細胞である造血幹細胞(白血球、赤血球、血小板の源になる細胞)を他の方よりいただいて移植することによって造血をサポートしようという考えで始まったのが同種造血幹細胞移植です。造血幹細胞を提供してくださる方をドナーと呼びます。ドナーには誰でもなれるわけではありません。赤血球に ABO 型があるように白血球には HLA 型というものがあります。HLA 型のうち A 座、B 座、C 座、DRB1 座の各 2 個の合計 8 座を調べ、これらのある程度以上一致させる必要があります。どの程度一致させる必要があるかどうかはドナーが血縁者であるか非血縁者であるかによって異なります。移植可能なドナーの骨髄もしくは末梢血より、移植を行うために必要な量の造血幹細胞の採取を行って、移植を行います。以前は造血幹細胞は骨髄の中にだけ存在すると考えられていたので骨髄移植が行われていましたが、その後 G-CSF(白血球を増やすホルモンのような物質)を注射することで末梢血の中にも造血幹細胞が増加することがわかり、末梢血幹細胞移植という方法も可能になりました。

同種造血幹細胞移植を行うことによって強力な抗癌剤治療や放射線治療が行えるのみならず、後にお話しするドナーのリンパ球による抗腫瘍効果(移植片対腫瘍効果; graft-versus-tumor; GVT 効果)も期待できるため、通常の治療よりもはるかに強い効果が得られます。しかし、同時に強い副作用を生じる治療法でもあります。

移植の前には、まず、腫瘍細胞を減少させることと、ドナーの造血細胞が患者さんの免疫力により攻撃されて体内に住み着かなくする反応(拒絶)を防ぐための免疫抑制を目的として、化学療法や全身放射線照射を併用した治療を行います。これを前処置と呼びます。そして前処置を行った後に、ドナーから採取した造血幹細胞を移植します。移植してしばらくは血球が少ない状況が続き、また移植前の抗癌剤や放射線の影響があり、感染症や臓器障害に対する管理が必要です。その後、ドナーの移植した細胞が患者さんの中で増えてくると、患者さんの体を他人とみなしてドナーの細胞が攻撃する免疫反応がおこり得ます。これを移植片対宿主病(graft-versus-host disease; GVHD)と呼びます。一卵性双生児間での移植以外ではこの GVHD を予防するための薬剤投与が必要となります。移植後 3 カ月以内に発症する急性 GVHD、それ以降に発症する慢性 GVHD があり、長期的な治療が必要となる場合があります。

(2) HLA 不適合移植

a) ドナーの検索

同種造血幹細胞移植を行おうとする場合、ドナーは血縁者から検索を始めますが、HLA 型が一致した血縁ドナーが見つかる確率は 30%程度です。現在は骨髄バンクの発達によってより多くの患者さんに適切な非血縁ドナーが見つかる可能性は増えたものの、HLA 型が完全に一致したドナーが見つからない患者さんもいます。HLA が一個のみ異なるドナーまで候補を広げるとドナーが見つかる可能性が広がります。なお、臍帯血を用いた移植が行われることもあります。成人においては十分な細胞数が得られにくいこと、また血球の回復までに長期間を要することが問題となります。また HLA 型が一致しない血縁者からの移植も行われますが、まだ研究段階です。

b)HLA 不適合と GVHD、拒絶

同種造血幹細胞移植の合併症として、GVHD と拒絶という状況が生じることがあります。患者さんの免疫力がドナーの造血幹細胞を攻撃して体内に住み着かなくする反応が拒絶で、その反対に患者さんの体内に住み着いたドナー細胞が患者さんの体を異物と見なして攻撃する反応が GVHD です。移植後に免疫抑制剤を投与していても、これらの合併症は起こります。さらに、GVHD や拒絶の危険は HLA 型の不適合度が大きいほど高くなることが知られております。GVHD の発症頻度を低下させる一つの方法はドナーの造血細胞から、GVHD の原因となる T 細胞を直接取り除いて移植する方法ですが、この方法の場合、拒絶の危険が高まることや T 細胞を失うために免疫力の回復が遅れたり、移植片対腫瘍効果が損なわれたりすることが危惧されています。そのため、移植前後に体内の T 細胞を減らす薬剤を患者さんに投与することにより GVHD の発症を抑制する試みがなされています。その薬剤の一つが次に述べる抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンです。標準的な GVHD の発症を抑制する方法は、タクロリムスとメトトレキサートという免疫抑制作用がある薬剤の組合せになります。まだ、抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンを加える意義ははっきりしていません。

(3) 抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンについて

日本国内で移植時に使用の認められている抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンは、サイモグロブリンと呼ばれている抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンの製剤のみです。ウサギにヒトの胸腺細胞を投与して造られる抗体で、これを投与することで白血球の 1 種のリンパ球のうち、GVHD において重要な役割を果たす T 細胞を抑制します。抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンの製品情報が記載された文書（添付文書といいます）には 2.5mg/kg を 4 日間、合計 10mg/kg 投与することになっていますが、この投与量では過剰に T 細胞が抑制される可能性があります。T 細胞はウイルス感染や再発予防に対して重要な働きをしており、過剰な T 細胞の抑制によって、移植後のウイルス感染の頻度および再発のリスクが増してしまうことがこれまでの報告からも示唆されています。

HLA 不適合の非血縁者をドナーにした同種造血幹細胞移植において、移植前に抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン 1.25mg/kg を 2 日間、合計 2.5mg/kg 投与するだけで十分に GVHD を予防して、かつウイルス感染症の頻度も増えなかったと報告されています。したがって、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンの量は 1.25mg/kg、2 日間で十分であると考えられています。しかし、本邦において抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン使用、不使用の比較試験は行われていないため、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンによって、感染症や再発のリスクが上昇するのかどうか、総合的にあなたの利益になるのかどうかは、明らかになっておりません。

4. この臨床試験の目的及び意義

この臨床試験では、造血器腫瘍に対する HLA 一座不適合非血縁骨髄ドナーを用いた造血幹細胞移植の GVHD 予防法の確立を目的としています。従来の GVHD 予防法と抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンを併用する新規 GVHD 予防法の効果や安全性を比較する臨床試験を行います。この臨床試験により、いずれの GVHD 予防法が優れているかが明らかとなります。

5. 試験期間及び参加人数

この試験の症例登録期間は、試験開始から3年間で、全国の施設で合計130名の患者さんにご参加いただく予定です。

本試験の研究期間は許可日から平成34年6月30日です(全体では平成29年7月10日から平成34年6月30日)。(登録期間は平成32年6月30日まで。)

移植療法を実施した時点から1年にわたり検査や症状の観察を実施させていただきます。

6. 研究対象者として選定された理由

この臨床試験は、4で述べたように、造血器腫瘍に対するHLA一座不適合非血縁骨髓ドナーを用いた造血幹細胞移植のGVHD予防法の確立を目的としています。

あなたは、同種造血幹細胞移植の適応と判断され、HLA1座不適合の非血縁ドナーから骨髓移植が計画されており、次の7に記載する、臨床試験の適格基準を満たすため、臨床試験への参加をお願いすることにしました。

7. 試験の方法および治療内容について

(1) この試験に参加できる患者さん、参加できない患者さん

●この試験に参加できる患者さん

- ①同種造血幹細胞移植が必要と考えられる16歳から65歳までの造血器悪性腫瘍の患者さん
- ②血縁者および非血縁者にHLA型がすべて適合するドナーが得られない患者さん
- ③HLA型が1個のみ不適合の非血縁ドナーの骨髓提供の同意が得られた患者さん
- ③全身状態が良い患者さん
- ④心臓、肺、肝臓、腎臓に重篤な障害がない患者さん

●この試験に参加できない患者さん

- ①ドナーに対する強いHLA抗体があり拒絶の可能性が高い患者さん
- ②B型肝炎の患者さん
- ③HIV感染症がある患者さん
- ④コントロール不良の精神症状がある患者さん
- ⑤妊娠、授乳中または妊娠している可能性のある患者さん
- ⑥活動性の他の癌をお持ちの患者さん
- ⑦コントロール不良の感染症がある患者さん
- ⑧抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンまたは抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンと同じ種類の薬に対して過敏症の経験のある患者さん
- ⑨1年以内に同種造血幹細胞移植を受けた患者さん

(2) この試験の流れ

この試験についての説明は、あなたが造血幹細胞移植を受ける前に行います。この試

験に参加することにご同意いただけましたら、今のお体の状態がこの試験に適しているかどうかを調べさせていただきます。ただし、これらの検査結果によっては、投与される薬剤の効果や患者さんの安全性を考慮して、試験に参加できない場合もありますので、その際はご了承ください。担当医より研究事務局へこの試験への参加を登録されると、タクロリムス（商品名：プロGRAF）・メトトレキサート（商品名：メソトレキセート）の2剤によるGVHD予防法あるいは、タクロリムス（商品名：プロGRAF）・メトトレキサート（商品名：メソトレキセート）・抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（商品名：サイモグロブリン）の3剤によるGVHD予防法のうちのいずれかに無作為に（意図的に手を加えることなく、コンピューターを用いて）割り付けられます。

この臨床試験においては、移植日1日前よりGVHDの予防として、タクロリムスを点滴で投与します。また移植後1, 3, 6, 11日目にメトトレキサートを点滴で投与します。また3剤による新規GVHD予防法に割り付けられた場合は、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（商品名：サイモグロブリン）を併用します。抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン 1.25mg/kg を2日間、原則、移植日より4日前と3日前に投与いたします。

また原則的には下記のいずれかの移植前処置を行います。ただし、下記に列挙した前処置のどの方法を用いるかや個々の抗癌剤・全身放射線照射の投与量は、患者さんの年齢や全身状態、疾患の種類により異なるため、主治医の判断に委ねることとしています。通常、55歳以上もしくは臓器障害などで標準的な移植前処置が困難な場合には7.2.緩和的前処置のいずれかの前処置を行い、それ以外の場合には7.1.骨髄破壊的前処置のいずれかの前処置を行います。

7.1. 骨髄破壊的前処置

- ①* 全身放射線照射 合計 12Gy
シクロフォスファミド（商品名：エンドキサン） 合計 120 mg/kg
*疾患の状況に応じてシタラビン（商品名：キロサイド）合計 2-12 g/m² あるいはエトポシド（商品名：ラステットまたはベプシド） 15-30 mg/kg の追加投与を行うことを可とする。
- ②* ブスルファン（商品名：ブスルフェクス） 合計 12.8 mg/kg
シクロフォスファミド（商品名：エンドキサン） 合計 120 mg/kg
*必要に応じて合計 2-4 Gy の全身放射線照射を追加することを可とする。
- ③* フルダラビン（商品名：フルダラ） 合計 120-180 mg/m²
ブスルファン（商品名：ブスルフェクス） 合計 9.6 or 12.8 mg/kg
*必要に応じて合計 2-4 Gy の全身放射線照射を追加することを可とする。
- ④* フルダラビン（商品名：フルダラ） 合計 120-180 mg/m²
ブスルファン（商品名：ブスルフェクス） 合計 9.6 or 12.8 mg/kg
メルファラン（商品名：アルケラン） 合計 80-140 mg/m²

7.2. 緩和的前処置

- ①* フルダラビン(商品名：フルダラ) 合計 120-180 mg/m²
ブスルファン(商品名：ブスルフェクス) 合計 6.4 mg/kg

*必要に応じて合計 2-4 Gy の全身放射線照射を追加することを可とする。

- ②* フルダラビン(商品名：フルダラ) 合計 120-180 mg/m²
メルファラン(商品名：アルケラン) 合計 80-140 mg/m²

*必要に応じて合計 2-4 Gy の全身放射線照射を追加することを可とする。

- ③ フルダラビン(商品名：フルダラ) 合計 120-180 mg/m²
ブスルファン(商品名：ブスルフェクス) 合計 6.4 mg/kg
メルファラン(商品名：アルケラン) 合計 80-140 mg/m²

移植後の感染症の予防や治療、輸血療法、その他合併症が発症した際の治療などに関しては、各施設が通常行っている診療が行われます。

移植後行われる検査は、臨床試験に参加されていなくても同種造血幹細胞移植を施行した際に行われる検査です。定期的な血液検査や骨髄検査が行われます。前処置を開始した時点から 1 年間は臨床試験の経過観察期間となり、1 年が経過した段階で担当の医師より臨床経過や検査結果の報告書がデータセンターに提出されます。

臨床試験の経過観察期間後も、適切に経過観察・治療を行います。

8. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

(1) 予想される利益

抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンを用いる群に割り当てられた場合は、重篤な GVHD の発症頻度および治療関連死亡が比較的高いとされる HLA が 1 個異なる骨髄バンクドナーからの移植の毒性・合併症の軽減が期待されます。一方、以下で述べるような、副作用が起こるリスクや再発のリスクがあります。

(2) 研究対象者に生じる負担並びに予想されるリスク（不利益）

この臨床試験に参加するかしないかにかかわらず、同種造血幹細胞移植は非常に強い治療法であり、移植後の時期に応じて様々な副作用が出現する可能性があります。また、同種造血幹細胞移植を行ったとしても腫瘍が再発する可能性はあります。移植前の腫瘍が非寛解状態の場合は、寛解状態と比較し再発リスクは高まります。

最初に、一般的に同種造血幹細胞移植において生じる副作用を説明し（Page 8「一般的に同種造血幹細胞移植において生じる副作用」参照）、次に、この試験に参加することで起こりえる副作用に関して説明します（Page 11「この試験に参加することで起こりえる副作用」参照）。

一般的に同種造血幹細胞移植において生じる副作用

A) 移植前処置に関する副作用

抗癌剤に共通した嘔気、嘔吐、脱毛、好中球減少症、貧血、血小板減少症、臓器障害

などの副作用の他に、それぞれの薬剤に特徴的な副作用が出現することがあります。本試験において、抗癌剤や全身放射線照射は、疾患の種類・状態・年齢・合併症の有無などによって、個々の患者に対して医師の判断によって選択されます。下記に、前処置として標準的に用いられる薬剤の特徴的な副作用に関して列挙いたします。

① 全身放射線照射の副作用

本治療に特徴的な副作用として、頻度は少ないものの肺障害による呼吸不全を生じることがあります。また耳下腺炎を生じることがあります。

② シクロフォスファミドの副作用

本薬剤に特徴的な副作用として、出血性膀胱炎や心筋障害が生じることがあります。特に心筋障害が重症化すると、心不全となり、死に至ることがあります。

③ ブスルファンの副作用

本薬剤に特徴的な副作用として、後述する肝静脈閉塞症や、けいれんが生じることがあります。

④ フルダラビンの副作用

本治療に特徴的な副作用として、腎機能が悪い場合には、痙攣などの中枢神経症状が起こることがあります。腎機能によって、投与量を調整することがあります。

⑤ メルファランの副作用

本治療に特徴的な副作用として、肝機能障害、腎機能障害を生じることがあります。

⑥ シタラビンの副作用

本治療に特徴的な副作用として、中枢神経障害、発熱、皮疹を生じることがあります。

⑦ エトポシドの副作用

本治療に特徴的な副作用として、肝機能障害、粘膜障害を生じることがあります。

⑧ その他の副作用

a) 粘膜障害

大量抗癌剤や全身放射線照射の副作用で強い粘膜障害が出現することがあります。下痢を生じたり、口内炎の痛みで飲食できなくなったり、場合によっては痛みをおさえるために麻薬を必要とすることもあります。

b) 肝静脈閉塞症(VOD)

大量抗癌剤を用いた移植療法に特徴的に発生する肝臓障害です。黄疸が発生して顔が黄色くなったり、お腹の中に水が溜まったり、あるいは重症になってしまうと肝臓が働かなくなることがあります。

c) 腎不全

前処置療法に用いた薬剤の他にも感染症、抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌剤、免疫抑制剤などによって様々な程度の腎機能障害が発生します。

d) 晩期障害

移植後しばらく時間がたってから問題になる障害として、二次性発癌、性腺機能不全、不妊、白内障、間質性肺炎などが知られています。

B) ドナー細胞の拒絶

造血幹細胞移植後に白血球が増えてこない、あるいは一旦増えた後にまた少なくなってしまうという状態が生じる可能性があります。この場合には、ドナー造血幹細胞の再移植を行う可能性があります。また、ドナー細胞の生着が不十分なために、ドナーと患者由来の造血細胞が混在する、いわゆる混合キメラと呼ばれる状態が生じることもあります。この状態が続くとドナーの細胞が拒絶されてしまうことがあります。この場合には、まず免疫抑制剤を減量しますが、それで効かない場合にはドナーのリンパ球を点滴すること（ドナーリンパ球輸注; DLI）を検討します。このドナーリンパ球は、重症のGVHDを招く危険がありますので、状態に応じて慎重に行います。

C) GVHD

GVHDは主に移植後3カ月以内に発症する急性GVHD、それ以降に発症する慢性GVHDに分けられます。急性GVHDは、ドナー細胞が皮膚、肝臓、大腸などを攻撃する反応です。原因不明の熱が続いたり、皮膚に軽い発疹が出たりすることが多いですが、重症の場合には火傷のようになります。また肝臓の細胞が障害され、重症の場合には黄疸が出現します。腸管が攻撃されると大量の水様下痢が続きます。いずれも重症になると患者さんは死に至ることがあります。

慢性GVHDでは、皮膚がカサカサになって固くなったり、目や口の中が乾きやすくなったり、肝臓の障害が出たり、肺が固くなって呼吸がうまくできなくなったり、様々な症状が出る可能性があります。

急性・慢性のGVHDの発生を予防するために、一般的にはタクロリムスとメトトレキサートという免疫抑制剤を用いられます。

① タクロリムスの副作用

本薬剤に特徴的な副作用として、腎機能障害、肝障害、高血圧、痙攣、血栓性微小血管症などを生じることがあります。

② メトトレキサートの副作用

本薬剤に特徴的な副作用として、粘膜障害、骨髄抑制、肝障害などを生じることがあります。

この予防処置を行ったにもかかわらずGVHDが発生した場合には、ステロイド(副腎皮質ホルモン)剤による治療を行います。一方、これらの薬剤療法によって感染症が増加する危険があります。

ただし、GVHDが生じた場合に移植後の腫瘍の再発率が低下するという事実や、移植後に造血器腫瘍が再発した場合に、ドナーリンパ球輸注だけで腫瘍が消退することがあることから、ドナーのリンパ球による移植片対腫瘍効果が存在することが知られてい

ます。

D) 感染症のリスク

移植直後の白血球減少時には細菌・真菌(カビ)による感染症を生じやすくなります。その後白血球数が回復しても、移植後 1～2 年程度までは免疫力低下状態は続きます。まず、移植後 1～3 ヶ月の時期は、サイトメガロウイルスなどのウイルス感染症や、アスペルギルスなどの真菌(カビ)による感染症にかかりやすい時期があり、3 ヶ月をすぎても带状疱疹や細菌性肺炎などの感染症が出やすい状態にあります。GVHD の合併は様々な感染症の危険因子となります。

E) その他の合併症

その他にも、原因不明の間質性肺炎、血管内皮障害による腎障害、出血（消化管出血や脳出血など）、意識障害（脳炎など）など様々な合併症を生じることがあります。

移植に関連した副作用について列挙いたしましたが、記した以外にも様々な合併症が出現する可能性は否定できません。副作用が出たときは、その時の症状に応じて適切に治療を行います。

以上、A)～E)の合併症すべてを含めて、移植が原因となる死亡率は、最も条件がよいと考えられる HLA 型が一致した兄弟からの移植でも 10～20%程度とされています。この数字は、年齢が高くなったり、HLA の不適合度が増えたりすると大きくなります。また、移植前に感染症や臓器障害があると不利になります。

この試験に参加することで起こりえる副作用

この試験ではタクロリムス・メトトレキサートの 2 剤による従来の GVHD 予防法、あるいは、タクロリムス・メトトレキサート・抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンの 3 剤による GVHD 予防法が用いられます。

抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンは、投与時に高熱や血圧低下などの強い過敏症状を起こすことがあり、十分なアレルギー予防が必要となります。また、血小板が低下します。投与後数日してから筋肉痛や関節痛などの症状が出現することがあります。また EB ウイルスというウイルスが再活性化しリンパ腫などの病気をおこす可能性や、移植片対腫瘍効果が弱まり病気の再発リスクを増加させる可能性、感染のリスクが高くなる可能性があります。

9. 臨床試験への参加は任意であり、参加の同意をしなくても不利益を受けないこと

この臨床試験に参加するかどうかはあなたの自由です。たとえ臨床試験への参加をお断りになっても不利益はありません。臨床試験以外の選択肢から最善の方法を検討いたします。

10. 臨床試験への参加に同意した後でも、いつでも不利益を受けることなく同意を撤回できること

いったん参加にご同意いただいた後でも、不利益を受けることなく、いつでも同意を撤回し参加をやめることができます。同意を撤回される場合は、主治医・担当医にご相談ください。ただし、移植前処置を開始してからの試験の中止は危険を伴います。また、あなたがこの試験に参加されている間に、試験の内容に何か変更が生じた場合や、あなたがこの試験を続けられるかどうかの意思に影響する副作用などに関する新しい情報が得られた場合には、すみやかにお知らせいたします。その場合、この試験を続けるかどうかについて、再度あなたの意思を確認させていただきます。

提供いただいた診療記録は同意撤回以降はこの研究のために用いられることはありません。ただし、同意を撤回したとき既に研究結果が論文などで公表されていた場合には研究結果や試料等を破棄できないことがあります。

11. 治療プロトコルを途中で中止する場合について

副作用が発現したなどの理由で、担当医師が臨床試験を続けることがあなたの健康上好ましくないと判断した場合には、臨床試験を中止します。また、全体的な臨床試験の結果、並びに臨床試験中に発生する予測されない安全性の問題等が発生した場合には、効果安全性評価委員会に諮問した上で、臨床試験を中止する場合があります。

12. 試験参加中の経済的負担又は謝礼について

移植に関わる経費は通常の同種造血幹細胞移植と同様に保険適応となります。なお、臨床試験に参加することに対する謝金などの支払いはありません。

13. 健康被害が生じた場合の対処・補償について

この試験の対象となる患者さんの病気は、進行期の血液の悪性腫瘍など、治療が難しい病気であり、またこの試験の治療方法は、同種造血幹細胞移植を用いた合併症の多い治療です。したがって、この臨床試験の治療を受けたことで、移植前よりも健康状態が悪化したり、最悪の場合には治療を受けたために命をなくされたりすることなどの健康被害がやむを得ず発生することが考えられます。本臨床試験施行中、何らかの副作用等の健康被害が生じたと考えられる場合には、ただちに医師が適切な診察と治療を行います。一般には、これらの健康被害に対して、健康保険等による給付の額を除いた自己負担額に対する補償金（治療費等）が、医薬品副作用被害救済制度に基づいて支払われますが、本治療に用いる抗癌剤や免疫抑制剤などの薬剤は、その適応症内、適応症外での使用のいかんに関わらず、その制度の対象外となるため、この臨床試験で発生した健康被害に対して補償金は支払われません。この臨床試験は、通常の診療と同様に健康保険の範囲内で行います。副作用など健康被害の治療も通常の診療と同様に患者さんの健康保険を用いて行いますので、保険の自己負担分はあなたにお支払いいただくことになります。

14. 臨床試験に関する情報公開の方法

この試験は研究計画及び結果の透明性を確保するために、試験開始までに試験計画を

所定の公共登録サイトに試験登録するとともに、試験の終了後、適切な医科学学会への発表並びに医科学雑誌に投稿するなど成果の公表を行います。

希望があれば、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び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を閲覧または入手することができます。

15. プライバシーの保護について

この臨床試験を実施するにあたって、診療情報から住所、名前等が削られ、代わりに新しい符号をつける匿名化を行います。あなたとこの符号とを結びつける対応表は、当院の研究責任者が厳重に管理します。こうすることによって、試料や診療情報の解析を行う研究者は、誰の試料等を解析しているのかわからなくなります。したがって、この臨床試験から得られた結果（同意を撤回されるなど途中で臨床試験を中止した場合には、その時までの結果）は、後日、学会発表や研究論文および厚生労働省への報告書などに使用されることがありますが、検査の内容や結果があなたのものだとなる形で外部に公表されることは一切ありません。またあなたの住所、氏名、電話番号などの個人情報が研究データとして使用されることも一切ありません。

16. 研究者以外の者が試料・情報等を閲覧する可能性

この臨床試験が適正かつ安全に実施され、患者さんの人権が守られており、かつ検査や診断の結果が正しく報告されていることを確認する目的で、他の医療機関や研究機関の研究者（医師など）が、あなたのカルテや検査記録を、来院し直接チェックする調査を行うことがあります。この場合もあなたの個人的情報は厳重に守られ、外部に漏れることはありません。

あなたがこの同意書に署名されることにより、この試験に関わる成績を閲覧されることについて、あなたの了解を得たことになります。

17. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

(1) 試料・情報等の保管の方法

本臨床試験に関するデータの保管期間は、本臨床試験のデータセンターで、原則、最終解析レポート提出日から5年、あるいは、本試験に関連したあらゆる論文の公表日から3年のいずれか遅い日まで、としています。施錠可能なデータセンターで保管されます。ただし、データセンターに収集したデータの保管期限は、二次的研究利用（メタアナリシスなど）の可能性を鑑み半永久的としています。

当院では、この臨床試験に関する同意文書などは当院研究所に保管され、研究終了後は10年間、研究所運営企画室に保管されます。データセンターに送付するデータの原本は、電子カルテ上に保管します。

(2) 試料・情報等の破棄の方法

保管期間経過後、本試験に関する試料および情報は、匿名化された状態で廃棄されます。ハードディスクやUSBメモリなどの電子媒体上の資料は、データ消去専用ソフトウェアにより消去されます。

18. 知的財産権の帰属

この試験の結果として特許権等の知的財産権が生じる可能性があります、その権利は大学や研究者に帰属し、あなたには帰属しません。また、その権利により経済的利益が生じる可能性があります、あなたにはその権利はありません。

19. 臨床試験の資金源、研究機関の臨床試験に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の臨床試験に係る利益相反に関する状況

(1) 資金源

この臨床試験は、一般社団法人日本造血細胞移植学会 臨床研究推進事業および北野病院血液内科研究費を用いて実施します。

(2) 利益相反の状況

当施設では、より優れた医療を社会に提供するために積極的に臨床試験を推進しています。そのための資金は、公的資金以外に企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。現代社会では医学研究の発展にとって、企業との連携は必要不可欠なものとなっており、国も健全な産学連携を推奨しています。

一方で産学連携を進めた場合、臨床試験が企業の利益のためになされるのではないかと、試験についての説明が公正に行われないのではないかとといった疑問が生じることがあります。このような状態を「利益相反」—患者さんの利益と研究者や企業の利益が相反（衝突）している状態—と呼びます。患者さんの利益が最優先されるべきであることは当然のことですが、臨床試験においてはその判断がきわめて難しくなっています。そのような問題に対応して、ヘルシンキ宣言は、「臨床研究においては、被験予定者に対して、資金源や起こりうる利害の衝突（利益相反）について十分な説明がなされなければならない」と定めています。

この臨床試験の研究代表者 神田善伸は、アステラス、協和発酵キリン、中外製薬、大塚製薬から研究費を受けています。研究事務局 諫田淳也は、試験の遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。

当院の担当医師は、院内の利益相反委員会の審査を受けており、関連する企業や団体などと研究の信頼性を損ねるような利害関係を有していないことが確認されております。

20. 試料・情報等を特定されない将来の研究に用いる可能性、他の研究機関に提供する可能性

この試験で得られたデータについては、造血細胞移植学会の臨床研究委員会などの審査を経て承認された場合に限り、個人情報を含まない匿名化されたデータを二次利用（メタアナリシスなど）することがあり得ます。研究が行われる場合はホームページ等にて公開されますが、その際に同意撤回は可能です。ただし、研究およびデータの保管期間が終了し、その対応表が破棄されていれば、撤回はできません。

21. 相談等問い合わせ先、苦情の窓口

この試験に関してご相談やご質問がある場合、また、試験への参加の意思を撤回される

場合には、いつでも下記の研究責任者、試験担当医師またはあなたの主治医にご連絡下さい。

田附興風会医学研究所北野病院

担当診療科（部） 血液内科

担当医師 氏名 _____ / 電話番号 06-6312-8831

相談窓口 担当者（部長） 氏名 北野俊行 / 電話番号 06-6312-8831

夜間休日緊急連絡先 事務当直 / 電話番号 06-6321-1221

当院の責任医師（主任部長） 氏名 有馬靖佳 / 電話番号 06-6312-8824

苦情がある場合は、自治医科大学研究支援課（電話 0285-58-8933）自治医科大学さいたま医療センター総務課（電話 048-648-5225）で受け付けます。

研究責任者： 自治医科大学内科学講座血液学部門・さいたま医療センター血液科
教授 神田善伸

所在地： 栃木県下野市薬師寺 3311-1

埼玉県さいたま市大宮区天沼町 1-847

電話番号：0285-58-7353 048-647-2111

研究参加同意書

患者さん用

施設： 田附興風会医学研究所北野病院 病院長殿

HLA 1 座不適合非血縁者間骨髄移植における従来型 GVHD 予防法と 抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン併用 GVHD 予防法の無作為割付比較試験

<説明事項>

- ☐ 1. 研究機関の名称及び研究者の名称
- ☐ 2. 臨床試験について
- ☐ 3. 同種造血幹細胞移植について
- ☐ 4. この臨床試験の目的及び意義
- ☐ 5. 試験期間および参加人数
- ☐ 6. 研究対象者として選定された理由
- ☐ 7. 試験の方法および治療内容について
- ☐ 8. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- ☐ 9. 研究への参加は任意であり、参加の同意をしなくても不利益を受けないこと
- ☐ 10. 研究への参加に同意した後でも、いつでも不利益を受けることなく同意を撤回できること
- ☐ 11. 治療プロトコルを途中で中止する場合について
- ☐ 12. 試験参加中の経済的負担又は謝礼について
- ☐ 13. 健康被害が生じた場合の対処・補償について
- ☐ 14. 研究に関する情報公開の方法
- ☐ 15. プライバシーの保護について
- ☐ 16. 研究者以外の者が試料・情報等を閲覧する可能性
- ☐ 17. 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- ☐ 18. 知的財産権の帰属
- ☐ 19. 研究の資金源、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- ☐ 20. 試料・情報等を特定されない将来の研究に用いる可能性、他の研究機関に提供する可能性
- ☐ 21. 相談等問い合わせ先、苦情の窓口

【患者さんの署名欄】

私はこの臨床試験に参加するにあたり、上記の事項について担当医より口頭および文書で十分な説明を受け、同意説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、この臨床試験に参加することに同意します。

同意日：平成 年 月 日 患者氏名：_____（自署）

患者さんが 20 歳未満あるいは自署が不可能である場合

代諾者氏名：_____（自署）

（本人との関係： ）

【説明者の署名欄】

私は、上記患者さんに、この臨床試験について口頭および文書で十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日

所属： 血液内科

担当医師氏名：_____（自署）

研究参加同意書

医療機関保管用

施設： 田附興風会医学研究所北野病院 病院長殿

HLA 1 座不適合非血縁者間骨髄移植における従来型 GVHD 予防法と 抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン併用 GVHD 予防法の無作為割付比較試験

<説明事項>

- ☐ 1. 研究機関の名称及び研究者の名称
- ☐ 2. 臨床試験について
- ☐ 3. 同種造血幹細胞移植について
- ☐ 4. この臨床試験の目的及び意義
- ☐ 5. 試験期間および参加人数
- ☐ 6. 研究対象者として選定された理由
- ☐ 7. 試験の方法および治療内容について
- ☐ 8. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- ☐ 9. 研究への参加は任意であり、参加の同意をしなくても不利益を受けないこと
- ☐ 10. 研究への参加に同意した後でも、いつでも不利益を受けることなく同意を撤回できること
- ☐ 11. 治療プロトコルを途中で中止する場合について
- ☐ 12. 試験参加中の経済的負担又は謝礼について
- ☐ 13. 健康被害が生じた場合の対処・補償について
- ☐ 14. 研究に関する情報公開の方法
- ☐ 15. プライバシーの保護について
- ☐ 16. 研究者以外の者が試料・情報等を閲覧する可能性
- ☐ 17. 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- ☐ 18. 知的財産権の帰属
- ☐ 19. 研究の資金源、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- ☐ 20. 試料・情報等を特定されない将来の研究に用いる可能性、他の研究機関に提供する可能性
- ☐ 21. 相談等問い合わせ先、苦情の窓口

【患者さんの署名欄】

私はこの臨床試験に参加するにあたり、上記の事項について担当医より口頭および文書で十分な説明を受け、同意説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、この臨床試験に参加することに同意します。

同意日：平成 年 月 日 患者氏名：_____（自署）

患者さんが 20 歳未満あるいは自署が不可能である場合

代諾者氏名：_____（自署）（本人との関係：_____）

【説明者の署名欄】

私は、上記患者さんに、この臨床試験について口頭および文書で十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日 所属： 血液内科

担当医師氏名：_____（自署）

同意書撤回書

患者さん用

施設： 田附興風会医学研究所北野病院 病院長殿

HLA 1 座不適合非血縁者間骨髄移植における従来型 GVHD 予防法と 抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン併用 GVHD 予防法の無作為割付比較試験

私は、上記臨床研究について担当医師より説明を受け、この研究に参加することについて同意をいたしましたが、これを撤回します。

同意撤回日：平成 年 月 日 患者氏名： _____（自署）

患者さんが 20 歳未満あるいは自署が不可能である場合

代諾者氏名： _____（自署）

（本人との関係： ）

【担当医師の署名欄】

私は、上記の患者さんが、同意を撤回されたことを確認しました。

確認日：平成 年 月 日 所属： 血液内科

担当医師氏名： _____（自署）

施設： 田附興風会医学研究所北野病院 病院長殿

HLA 1 座不適合非血縁者間骨髄移植における従来型 GVHD 予防法と
抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン併用 GVHD 予防法の無作為割付比較試験

私は、上記臨床研究について担当医師より説明を受け、この研究に参加することについて同意をいたしましたが、これを撤回します。

同意撤回日：平成 年 月 日 患者氏名： _____（自署）

患者さんが 20 歳未満あるいは自署が不可能である場合

代諾者氏名： _____（自署）

（本人との関係： ）

【担当医師の署名欄】

私は、上記の患者さんが、同意を撤回されたことを確認しました。

確認日：平成 年 月 日 所属： 血液内科

担当医師氏名： _____（自署）