

臨床研究のご説明

未治療多発性骨髄腫に対するダラツムマブ、レナリドミドおよびデキサメサゾン療法に治療奏効で層別化する地固め療法を用いた自家末梢血幹細胞移植の有効性と安全性を確認する
第Ⅱ相臨床試験

- JSCT MM20 -

研究総括者　： 赤司 浩一　九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科

研究代表医師： 宮本 敏浩　九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科

研究事務局　： 上村 智彦　原三信病院 血液内科

2021 年 4 月 18 日 第 1 版

Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation(JSCT)

目次

はじめに	3
1. 臨床研究について	3
2. あなたの病気について	4
3. あなたの病気に対する治療法について	4
4. この臨床研究の目的、背景、意義	7
5. この臨床研究で使用する薬剤について	8
6. この臨床研究の方法	8
7. この臨床研究での遺伝子検査の内容	16
8. 経済的な負担あるいは謝礼等について	18
9. この臨床研究による利益と起こるかもしれない副作用および不利益	18
10. 健康被害が発生した場合の対応と補償について	30
11. この臨床研究に参加しない場合の治療法について	30
12. この臨床研究への参加とその撤回について	30
13. あなたの研究治療を中止する場合について	30
14. この臨床研究に関する情報の入手及び閲覧について	31
15. 公開データベース登録について	31
16. 個人情報保護、試料・情報の保管及び廃棄の方法と試料・情報の二次利用につ いて	32
17. この臨床研究の資金と利益相反について	33
18. 特許権等について	34
19. お守りいただきたいこと	35
20. その他特記事項	35
21. この臨床研究を担当する医師および健康被害が発生した場合の連絡先(相談窓 口)	35
22. この臨床研究の実施体制	36

臨床研究のご説明

はじめに

この説明文書は、あなたに未治療多発性骨髄腫に対するダラツムマブ、レナリドミドおよびデキサメサゾン療法に治療奏効で層別化する地固め療法を用いた自家末梢血幹細胞移植の有効性と安全性を確認する第Ⅱ相臨床試験(JSCT MM20)の内容を正しく理解していただき、あなたの自由な意思にもとづいて、この臨床研究に参加するかどうかを判断していただくためのものです。

この説明文書をお読みになり、担当医師(私)からの説明を聞かれた後、十分に考えてからこの臨床研究に参加するかどうかを決めて下さい。たとえ参加されなくても、今後の治療に不利益になることはありません。また、不明な点があればどんなことでも気軽に質問して下さい。

1. 臨床研究について

当院では患者さんに対して最良の治療を提供することを目的に、病気を詳しく検討し、診断方法と治療方法の改良に努めています。臨床研究を行うことにより、新しい治療の有効性および安全性が明らかになった場合には、将来あなたと同じ病気の方の治療に大きく役立つこととなります。

これからあなたに説明する治療法は、多発性骨髄腫の治療について、より良い治療法を開発するために、JSCT 研究会(代表幹事 唐津東松浦医師会医療センター 院長 原田実根) < URL : <https://hp-jsct.jp/> >に参加している日本の複数の病院でおこなわれる共同臨床研究です。(JSCT 研究会は、1993 年に発足した PBSCT 研究会を、2001 年に JSCT 研究会と改名し、細胞移植療法を中心とした癌の集学的治療に向け更なる発展を目指し、多くの研究者、臨床医に対し幅広い情報の提供と臨床研究を通じ、我が国における癌治療の発展に寄与する事を目的として活動しています。)

このように患者さんを対象とした治療の有効性や安全性の検討等を行うことを一般に「臨床研究」と言います。

この臨床研究は、臨床研究法と臨床研究法の施行規則・関連通知で定められた特定臨床研究として実施しており、「認定臨床研究審査委員会」で、倫理的・科学的観点からその妥当性について審議され承認を受け、研究代表医師が所属している医療機関の管理者(病院長)の許可を得た後に、厚生労働大臣に臨床研究の実施に関する計画(実施計画)を提出し受理された上で実施しております。当院以外の参加医療機関においても管理者(病院長)の許可を得て実施しています。また、この研究はヘルシンキ宣言に従って実施しています。

今回、あなたに参加をお願いしようとしている臨床研究で服用していただくお薬は既に国の許可を得ているお薬で、新たに製造販売承認を国から得るために行われる「治験」ではありません。

特定臨床研究について審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会

名称 : 九州大学病院 臨床研究審査委員会

住所 : 福岡市東区馬出 3-1-1

電話番号 : 092-642-5082

電子メールアドレス : kyudai-rinri@jimu.kyushu-u.ac.jp

認定臨床研究審査委員会の手順書、委員名簿、会議の記録の概要等の情報は上記のホームページに掲載されていますのでご参照ください。

2. あなたの病気について

あなたの病気は多発性骨髄腫(multiple myeloma : MM)という治りにくい血液細胞の悪性腫瘍です。

多発性骨髄腫はBリンパ球(免疫グロブリン[抗体]を産生する細胞)が腫瘍化し、骨髄腫細胞からM蛋白(単クローン性免疫グロブリン:monoclonal immunoglobulin)が血液中あるいは尿中に産出されています。また、多発性骨髄腫は、さまざまな染色体や遺伝子の異常があり、病気の発症や治療の効果に関係していると考えられています。

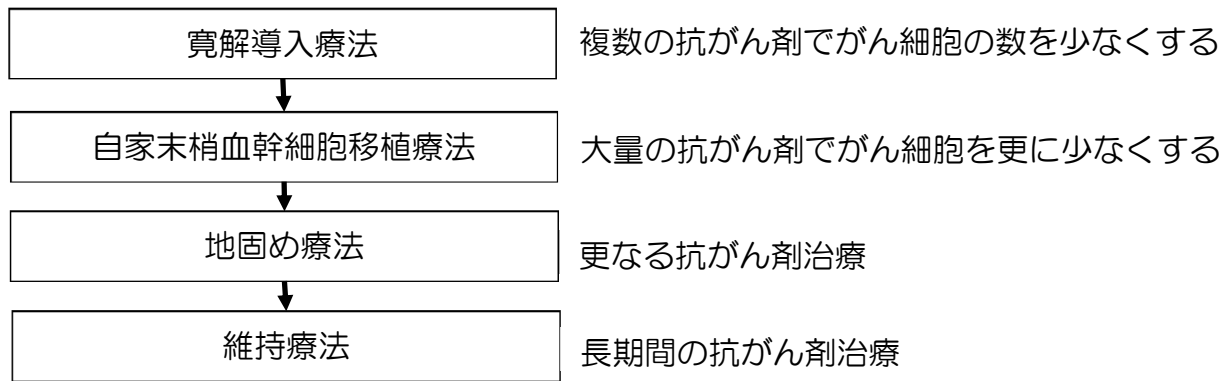
多発性骨髄腫の病気が進行するに従って、感染しやすくなる、骨がもろくなり骨折しやすくなる、貧血になる、透析が必要になる、しびれや頭痛の神経障害などの症状が現れてきます。

3. あなたの病気に対する治療法について

多発性骨髄腫は化学療法(抗がん剤による治療)や放射線療法により、ある程度の治療効果が得られることが知られています。しかしながら、単独の治療を施行しても完全寛解率(見かけ上は病気が消える確率)が低く、また増悪率(良くなった病気がまた悪くなる確率)が高いために、十分な治療成績は得られていません。よって、治療成績の向上を目指し複数の治療を組み合わせた治療法の検討がなされています。

これまでの研究により、多発性骨髄腫の患者さんの治療法としては、はじめに、数種類の抗がん剤を組み合わせた治療(「寛解導入療法」と呼ばれています)をおこなってがん細胞の数を少なくした後に、ご自身の末梢血から造血幹細胞を採取(「自家末梢血幹細胞採取」と呼ばれています)、更に、大量化学療法を実施することでがん細胞の数を減らして採取した造血幹細胞を移植して戻すといった治療(「自家末梢血幹細胞移植」と呼ばれています)をおこなっています。この自家末梢血幹細胞採取から自家末梢血幹細胞移植を実施するまでの一連の治療は、「自家末梢血幹細胞移植療法」と呼ばれております。

自家末梢血幹細胞移植療法の後に、更なる抗がん剤による治療(「地固め療法」と呼ばれています)を実施し、その後、長期間の抗がん剤治療(維持療法と呼ばれています)を実施すると治療成績が良くなると期待されております。



最近になって、多発性骨髄腫の新しい治療薬として、がん細胞の増殖などに関わる特定の蛋白を阻害する薬剤(プロテアソーム阻害薬：ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ)、異常な免疫機能を正常化する薬剤(免疫調整薬：サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド)、がん細胞の増殖を促進する酵素を阻害する薬剤(ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬：パノビノスタット)、がん細胞の細胞表面の蛋白をピンポイントでねらい撃ちする薬剤(抗体薬：エロツズマブ、ダラツムマブ) が承認され、日本でも使用できるようになり、これまでの薬剤に新規薬剤を組み合わせた治療法の検討がなされています。

3.1. 寛解導入療法

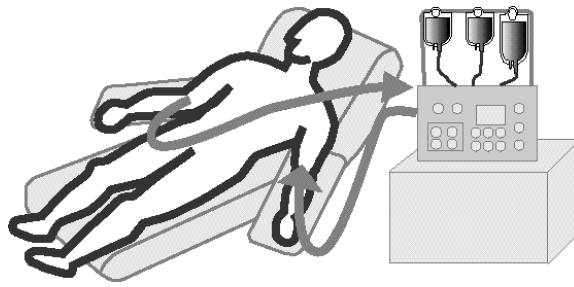
これまでは、ビンクリスチン+ドキソルビシン+デキサメサゾン(VAD 療法)や、メルファラン+プレドニゾロン(MP 療法)、ビンクリスチン+カルムスチン+メルファラン+シクロホスファミド+プレドニゾロン(VBMP 療法)など、複数の薬を組み合わせた治療を行っておりました。

海外の臨床試験でこれまでの寛解導入療法である VAD 療法と、新しい寛解導入療法であるボルテゾミブ、デキサメサゾン併用療法(BD 療法)を比較したところ、BD 療法をおこなった患者さんは VAD 療法をおこなった患者さんと比較して治療成績が優れていることがわかりました。そして、この BD 療法にシクロホスファミドを追加した、ボルテゾミブ+シクロホスファミド+デキサメサゾン(VCD 療法)、ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメサゾン(VRD 療法)、抗体薬であるダラツムマブを含む併用療法等ではさらに良い成績が示されました。

3.2. 自家末梢血幹細胞移植療法

3.2.1. 自家末梢血幹細胞採取

末梢血幹細胞の採取のために、白血球を増加させる作用を持つ G-CSF を投与します。また幹細胞を骨髄から末梢血へ動員する作用を持つ、プレリキサホルを必要に応じて投与します。末梢血幹細胞採取は、左(右)腕の静脈から血液を体外循環させ、連続血球分離装置によって末梢血単核細胞を選択的に採取し、残りの血液成分は右(左)腕の静脈へ返血します。採取に必要な処理時間は、この様な両腕法で約 3 時間かかります。また十分な太さの腕の静脈がない患者さんでは、採取用のカテーテルをそけい部に数日間留置する場合があります。



3.2.2. 自家末梢血幹細胞移植

より高い治療効果を期待して抗がん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の数が少なくなり、もとの数に回復しなくなってしまうことが、その後にあらかじめ凍結保存してあったご自身の造血幹細胞を移植することによって造血がサポートされ正常な血液が造られます。移植日には、副作用の予防薬を投与した後、凍結保存されていた末梢血幹細胞を恒温槽の中で溶かして、患者さんの点滴ルートから体内に幹細胞を戻します。移植した造血幹細胞が生着し白血球の回復が確認されるまでの間は極度に感染しやすいために無菌治療室に移っていただきます。しかしながら、上記の自家末梢血幹細胞移植療法を行っても、多くの方の病状が再発および増悪します。

3.3. 地固め療法

寛解導入療法と自家末梢血幹細胞移植を行なっても、患者さんの体内にはなお骨髄腫細胞が残存しています。これをさらに駆逐するため、寛解導入療法と同程度の強力な抗がん剤投与(「地固め療法」と呼ばれています)を行います。地固め療法は数種類の抗がん剤を組み合わせ、数回(数コース)治療を行います。

現在、レナリドミド+デキサメサゾン(Ld 療法)やボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメサゾン(VRD 療法)、ボルテゾミブ+サリドマイド+デキサメサゾン(VTD 療法)、カルフィルゾミブ+レナリドミド+デキサメサゾン併用地固め療法(KRD 療法)、イキサゾミブ+レナリドミド+デキサメサゾン併用地固め療法(IRD 療法)、抗体薬であるダラツムマブを含む併用療法等による地固め療法が行われています。海外の報告では、新規薬剤を用いた地固め療法を行うことにより、体内に残存している腫瘍を減少させることが示されています。一方、高齢者の場合は自家末梢血幹細胞移植後の、更なる強力な抗がん剤投与を行わず、安全性を考慮して維持療法を行っても治療成績は変わらないとの報告もあります。

3.4. 維持療法

維持療法は比較的弱い抗がん剤を長期間投与します。海外の報告では、新規薬剤を長期間投与することにより、治療成績が向上することが示されています。

3.5. 治療効果判定

多発性骨髄腫の治療の効果判定は、2016 年に改訂された国際基準に基づき、臨床的な評価を行い下記のように判定することが推奨されております。

厳密完全寛解	: sCR (stringent complete response)
完全寛解	: CR (complete response)
非常に良い部分寛解	: VGPR (very good partial response)
部分寛解	: PR (partial response)
小効果	: MR (minor response)
病勢の安定	: SD (stable disease)
増悪	: PD (progressive disease)

4. この臨床研究の目的、背景、意義

4.1. この臨床研究の目的

この臨床研究では、多発性骨髄腫の新しい治療薬を積極的に使用し、抗体薬であるダラツムマブとレナリドミド、デキサメサゾンの併用療法である DRD 療法で寛解導入療法を行い、自家末梢血幹細胞移植療法後の治療効果によって層別(グループ)化した地固め療法を行います。DRD 療法は初発の多発性骨髄腫患者に対する高い治療効果が示されています。

自家末梢血幹細胞移植療法後の効果判定で、高い治療効果の場合は、寛解導入療法と同様に DRD 療法での地固め療法を、低い治療効果の場合は、寛解導入療法より強い抗がん剤を使用した、カルフィルゾミブ、レナリドミド、デキサメサゾンでの地固め療法を行います。地固め療法後に、ダラツムマブ、レナリドミドで維持療法を病勢進行まで行います。

この一連の研究治療の有効性と安全性の評価はまだ行われておりませんので、この臨床研究で評価することを目的としております。

また、この臨床研究では骨髄腫細胞に対する遺伝子検査と、細胞膜検査による骨髄腫細胞の残存も調査いたします。

4.2. この臨床研究の背景

多発性骨髄腫の新しい治療薬の使用では、ボルテゾミブとその他の 2 剤あるいは 3 剤を組み合わせた治療法を選択していました。ボルテゾミブの副作用では強い末梢神経の障害が発生し、計画した治療の継続が困難なことが問題となっていました。

海外や日本の臨床試験で、ダラツムマブとその他の 2 剤あるいは 3 剤を組み合わせた治療が、ボルテゾミブとその他の 2 剤あるいは 3 剤を組み合わせた治療と比べて、副作用少なく計画した治療が長く継続できること、治療効果や病気が良くなっている期間は同等かそれ以上との臨床成績が報告されています。

4.3. この臨床研究の意義

この臨床研究で新しい治療薬を使用して、治療効果によって層別(グループ)化した一

連の治療が、今までの治療とくらべて治療効果が向上し、病気が良くなっている期間が長くなることを期待して実施いたします。

5. この臨床研究で使用する薬剤について

この臨床研究では、下記の薬剤を厚生労働省が定めた保険適応内で使用します。

薬剤名	商品名	作用/特徴
ダラツムマブ	ダラザレックス ダラキューロ	骨髄腫細胞の細胞表面の CD38 という糖タンパク質に選択的に結合する抗体薬です。
レナリドミド	レブラミド	免疫を活性化して骨髄腫細胞を攻撃する細胞のはたらきを助ける、骨髄腫細胞の寿命を短くして死滅を早めるなど、さまざまな作用により骨髄腫の進行を抑える免疫調節薬です。
デキサメサゾン	デカドロン レナデックス	抗炎症作用、抗アレルギー作用、免疫抑制作用などの作用がある、合成副腎皮質ホルモン剤です。
プレリキサホル	モゾビル	骨髄の細胞に結合している造血幹細胞の結合部分を阻害することで、骨髄から末梢血中に造血幹細胞が移動することを助ける薬剤です。
メルファラン	アルケラン	細胞分裂時の DNA 合成を阻害することで、細胞分裂を止める薬剤です。
カルフィルゾミブ	カイプロリス	細胞分裂時に重要な役割を果たす酵素を阻害し、細胞の自滅を誘導する酵素阻害薬です。
G-CSF 製剤 フィルグラスチム レノグラスチム	グラン フィルグラスチム BS 注 ノイトロジン	G-CSF(顆粒球コロニー刺激因子)は、白血球を増やす効果と、末梢血中の造血幹細胞を増やす効果のある薬剤です。

6. この臨床研究の方法

6.1. 臨床研究への登録

あなたの病気が、多発性骨髄腫と判った時点で、この臨床研究の内容をご説明します。参加に同意されましたら、あなたがこの臨床研究を適切に行うことができるかを確認するため、いくつかの検査をおこないます。この臨床研究の参加に同意される前に行った検査結果を、この臨床研究のデータとして使用させていただくこともありますのでご了承下さい。

これらの検査の結果、登録が可能と評価されれば、この臨床研究への登録をおこないます。これらの検査結果によっては、この臨床研究にご参加いただけないこともあります。しかし、その場合でもあなたにとって最適と考えられる方法で治療をおこないます。

6.2. 対象となる患者さん

以下 1)-5) の全てにあてはまる方が対象となります。

- 1) 医師により多発性骨髄腫と診断がなされた患者さん
- 2) 治療効果判定の指標となる M 蛋白が血清もしくは尿中で、または血清遊離軽鎖測定で血清中遊離軽鎖濃度比が異常な患者さん
- 3) 同意取得時の年齢 20 歳以上 65 歳以下で、文書で同意が得られた患者さん
- 4) 全身状態が良好で、重い臓器障害のない患者さん
- 5) 女性の場合は、閉経している患者さん、もしくはこの臨床研究中避妊する意思がある患者さん
男性の場合はこの臨床研究中適切な方法による避妊に合意している患者さん

ただし、以下のいずれかにあてはまる方は対象とはなりません。

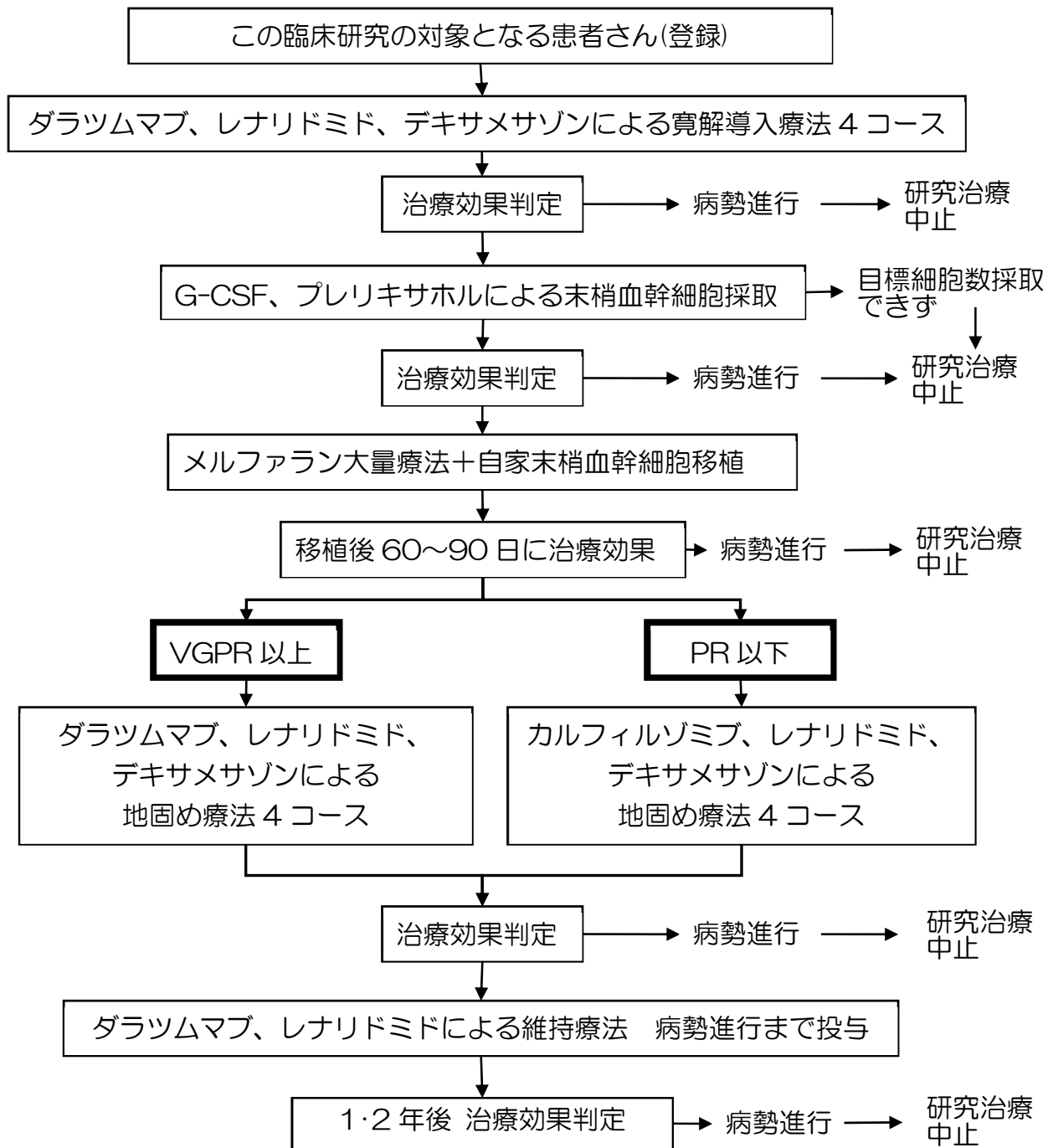
- 1) くすぶり型および IgM 型の骨髄腫、孤立性形質細胞腫、形質細胞性白血病、POEMS 症候群、ワルデンストレーム・マクログロブリン血症の患者さん
- 2) アミロイドーシスを有する患者さん
- 3) 過去にこの臨床研究で禁止された治療や薬剤を使用していた患者さん
- 4) 骨髄腫細胞の中樞神経系浸潤が認められる患者さん
- 5) ヒト免疫不全ウイルス(HIV)抗体、B 型肝炎ウイルス(HBs)抗原、C 型肝炎ウイルス(HCV)抗体が陽性である患者さん
- 6) この臨床研究の登録前に SARS-CoV2 検査で陽性であることが判明している患者さん（陽性判定と 30 日以上経過し、十分に症状が改善している場合は対象となる場合があります）
- 7) 多発性骨髄腫以外に、がんと診断されている患者さん
- 8) 重い精神障害のある患者さん
- 9) コントロール困難な感染症や合併症のある患者さん
- 10) 妊婦さん、この臨床研究期間中に妊娠する可能性がある、または授乳中の患者さん
- 11) この臨床研究で使用が予定されている薬剤に対して過敏症があった患者さん

6.3. 臨床研究の流れ

この臨床研究に登録された患者さんに対して、

- ① ダラツムマブ+レナリドミド+デキサメサゾンによる寛解導入療法(DRD 療法)
- ② GCSF、プレリキサホルによる末梢血幹細胞採取
- ③ メルファラン大量療法に引き続く自家末梢血幹細胞移植
- ④ 自家末梢血幹細胞移植後の治療効果によって層別(グループ)化した地固め療法
 - ④-1 治療効果判定が、VGPR・CR・sCR の場合（VGPR 以上 と呼びます）
ダラツムマブ+レナリドミド+デキサメサゾンによる地固め療法(DRD 療法)
 - ④-2 治療効果判定が、PR・MR・SD の場合（PR 以下 と呼びます）
カルフィルゾミブ+レナリドミド+デキサメサゾンによる地固め療法(KRD 療法)
- ⑤ ダラツムマブ+レナリドミド維持療法

といった、一連の治療をおこないます。



① ダラツムマブ、レナリドミド、デキサメサゾンによる寛解導入療法(DRD療法)

寛解導入療法として、ダラツムマブ、レナリドミド、デキサメサゾン療法を、3週を1コースとして4コース実施いたします。なお、第1コースは副作用を注意深く観察するために、入院をしていただき実施することがこの臨床研究では推奨されています。

第1コース

薬剤名	投与方法	投与日
ダラツムマブ	点滴注射/皮下注射	1、8、15、22日目
レナリドミド	経口	1～21日目(21日間連続)
デキサメタゾン	経口/点滴注射	1、8、15、22日目

第2～4コース

薬剤名	投与方法	投与日
ダラツムマブ	点滴注射/皮下注射	1、15日目
レナリドミド	経口	1～21日目(21日間連続)
デキサメタゾン	経口/点滴注射	1、8、15、22日目

寛解導入療法後の治療効果判定で、病勢が進行している患者さんは、この臨床研究の治療は中止し患者さんにとって最適と考えられる方法で治療をおこないます。

② G-CSF、プレリキサホルによる末梢血幹細胞採取

採取に前に G-CSF、プレリキサホルという薬剤を使用し、自家末梢血幹細胞の採取をおこないます。

薬剤名	投与方法	投与日
G-CSF	皮下注射	1、2、3、4、5日目
プレリキサホル	皮下注射	4日目

③ メルファラン大量療法に引き続く自家末梢血幹細胞移植

末梢血から幹細胞を採取した後に、抗がん剤を用いた強い化学療法(メルファラン大量療法)をおこなった後に、採取した末梢血幹細胞を移植いたします。

薬剤名	投与方法	投与日
メルファラン	点滴注射	1、2日目
末梢血幹細胞移植		4日目

自家末梢血幹細胞移植終了後 60～90 日目の治療効果判定で、病勢が進行している患者さんは、この臨床研究の治療は中止し患者さんにとって最適と考えられる方法で治療をおこないます。

④-1 グラツムマブ、レナリドミド、デキサメサゾンによる地固め療法(DRD 療法)
自家末梢血幹細胞移植終了後の治療効果判定が **VGPR 以上**

地固め療法として、グラツムマブ、レナリドミド、デキサメサゾン療法を、3 週を 1 コースとして 4 コース実施いたします。なお、第 1 コースは副作用を注意深く観察するために、入院をしていただき実施することがこの臨床研究では推奨されています。

第 1 コース

薬剤名	投与方法	投与日
グラツムマブ	点滴注射/皮下注射	1、8、15、22 日目
レナリドミド	経口	1～21 日目(21 日間連続)
デキサメタゾン	経口/点滴注射	1、8、15、22 日目

第 2～4 コース

薬剤名	投与方法	投与日
グラツムマブ	点滴注射/皮下注射	1、15 日目
レナリドミド	経口	1～21 日目(21 日間連続)
デキサメタゾン	経口/点滴注射	1、8、15、22 日目

地固め療法後の治療効果判定で、病勢が進行している患者さんは、この臨床研究の治療は中止し患者さんにとって最適と考えられる方法で治療をおこないます。

④-2 カルフィルゾミブ、レナリドミド、デキサメサゾンによる地固め療法(DRD 療法)
自家末梢血幹細胞移植終了後の治療効果判定が **PR 以下**

地固め療法として、カルフィルゾミブ、レナリドミド、デキサメサゾン療法を、3 週を 1 コースとして 4 コース実施いたします。なお、第 1 コースは副作用を注意深く観察するために、入院をしていただき実施することがこの臨床研究では推奨されています。

第 1～4 コース

薬剤名	投与方法	投与日
カルフィルゾミブ	点滴注射	1、2、8、9、15、16 日目
レナリドミド	経口	1～21 日目(21 日間連続)
デキサメタゾン	経口/点滴注射	1、8、15、22 日目

地固め療法後の治療効果判定で、病勢が進行している患者さんは、この臨床研究の治療は中止し患者さんにとって最適と考えられる方法で治療をおこないます。

⑤ ダラツムマブ、レナリドミドによる維持療法

維持療法として、4 週を 1 コースとして病勢進行まで実施いたします。

薬剤名	投与方法	投与日
ダラツムマブ	点滴注射/皮下注射	1 日目
レナリドミド	経口	1～21 日目(21 日間連続)

維持療法中の治療効果判定で、病勢が進行している患者さんは、この臨床研究の治療は中止し患者さんにとって最適と考えられる方法で治療をおこないます。

6.4. 臨床研究の評価項目と検査予定

6.4.1. この臨床研究への登録時の評価内容と検査実施項目

この臨床研究の登録前に血液あるいは尿中の M 蛋白量や、骨髓検査、骨の X 線写真による骨髓腫瘍病変の評価をおこない、さらに、心機能検査、胸部 X 線写真・CT 画像検査をおこないこの臨床研究に参加できるかどうか判断いたします。これらの検査は多発性骨髄腫の患者さんを診療する際に日常おこなわれる検査であり、この臨床研究に参加いただいたことで特別検査が増えるわけではありません。

下記に示す項目がこの臨床研究の開始前の評価内容と検査実施項目です。

評価項目	調査項目
患者背景	生年月日、性別、閉経状況及び避妊術の有無(女性のみ)、初発時期、臨床病期(ISS、R-ISS、骨髄腫病期分類)、既往歴、合併症
一般状態・臨床症状	全身状態評価(PS)、自覚症状、他覚所見の有無
バイタルサイン等	血圧(収縮期/拡張期)、脈拍数、体温、身長、体重
心肺機能検査	安静時 12 誘導心電図、胸部 X 線、オキシメータ分析(SpO ₂)、胸部 CT、心エコー
血液学的検査	ヘモグロビン、白血球数、白血球 5 分画、血小板数
血液生化学検査	アルブミン、総ビリルビン、ALP、LDH、AST、ALT、BUN、クレアチニンクレアランス、尿酸、P、Ca、血糖、β2-ミクログロブリン、CRP
妊娠検査	β-hCG(血清又は尿) 閉経後及び外科的避妊を受けた患者を除く女性のみ実施
血清及び尿蛋白分析	血清免疫グロブリン定量、血清及び尿中 M 蛋白定量、血清総蛋白定量及び尿蛋白定量、血清遊離軽鎖(FLC)
感染症	ヒト免疫不全ウイルス(HIV)抗体、B 型肝炎ウイルス(HBs)抗原、C 型肝炎ウイルス(HCV)抗体、コロナウイルス(SARS-CoV2)検査
骨髓穿刺	骨髓中の形質細胞の割合、骨髄腫細胞の表面蛋白検査、染色体検査
病巣の観察	高分解能 CT 又は MRI、全身 X 線

6.4.2. この臨床研究の実施期間中の評価内容と検査実施項目

この臨床研究の実施期間中は、治療によりどの程度、骨髄腫細胞に対する治療効果が得られたかを調べるために、治療期間中に血液あるいは尿中の M 蛋白量や、骨髄

細胞中のがん細胞の数の検査をおこないます。

また身体診察にて問題となる症状・異常所見が出現していないか、血液検査にて血液の異常、肝臓や腎臓などのはたらきに異常を生じていないかを定期的に調べます。治療開始後に心臓の機能に障害を来したことが疑われる場合は、これらの検査を再度おこないます。これらの検査は多発性骨髄腫の患者さんを診療する際に日常おこなわれる検査であり、この臨床研究に参加いただいたからといって特別検査が増えるわけではありません。

6.4.3. この臨床研究として実施する検査実施項目

この臨床研究に登録した時点で、多発性骨髄腫の患者さんの、治療効果や病気が良くなっている期間(予後)と関係していると報告されている、複数の染色体異常を FISH(蛍光 in situ ハイブリダイゼーション)法で調べます。更に、この臨床研究では、細胞膜検査でわずかな骨髄腫細胞の残存(微小残存病変(MRD)と呼びます)、患者さん毎の骨髄腫細胞に特異的な遺伝子異常を調べます。完全寛解に到達し、見かけ上は病気が消えた状態でも、依然として骨髄腫細胞が残存し、末梢血や骨髄の細胞を顕微鏡で調べただけではこの残存細胞を検出できないことがあるからです。また、自家末梢血幹細胞移植終了後、地固め療法後の治療効果判定時の、M 蛋白関連検査は同一検査機関で測定いたします。

なお、この臨床研究として実施する検査の費用は全て研究費で行われ、あなたには金銭的負担はありません。

この臨床研究への登録時の検査項目

FISH 法による染色体異常の検査

- 17p 欠失:p53 (17 番染色体の短腕の欠失)
- t(4;14):IgH /FGFR3 (4 番と 14 番染色体の結合)
- t(14;16):IgH/MAF (14 番と 16 番染色体の結合)
- 1q21 増幅:CKS1B (1 番染色体の長腕の増幅)
- t(11;14):IgH/CCND1 (11 番と 14 番染色体の結合)

患者さん毎の骨髄腫細胞に特異的な遺伝子異常の解析

血液中の骨髄腫由来の微量 DNA の遺伝子解析

この臨床研究の実施期間中の検査項目

- マルチカラー骨髄腫解析での骨髄腫細胞の残存測定(MRD 測定)
- 次世代シーケンス解析での患者さん毎の骨髄腫細胞の残存検査
- 治療中の骨髄腫細胞を用いた遺伝子解析と骨髄腫細胞の特性解析
- 血液中の骨髄腫由来の微量 DNA の遺伝子解析

この臨床研究の中央効果判定の検査項目

- 登録時 蛋白分画(血中・尿中)、血清遊離軽鎖(FLC)
- 効果判定時 蛋白分画(血中・尿中) 免疫固定法による免疫電気泳動(血中・尿中)

血清遊離軽鎖(FLC)

この臨床研究として実施する検査の実施場所

外部検査会社の LSI メディエンス社が実施する検査項目

FISH 法による染色体異常の検査、

外部検査会社のエスアールエル社が実施する検査項目

マルチカラー骨髄腫解析での骨髄腫細胞の残存測定(MRD 測定)

血中・尿中 蛋白電気泳動/免疫固定法、血清遊離軽鎖(FLC)

外部検査会社の株式会社理研ジェネシスが実施する検査項目

次世代シーケンス解析での患者さん毎の骨髄腫細胞の残存検査

九州大学病院 遺伝子・細胞療法部が実施する検査項目

患者さん毎の骨髄腫細胞に特異的な遺伝子異常検査

治療中の骨髄腫細胞を用いた遺伝子解析と骨髄腫細胞の特性解析

血液中の骨髄腫由来の微量 DNA の遺伝子解析

6.4.5. 評価項目と検査のスケジュール

項目	薬剤 投与 状況	副作用 状況	血液 尿 検査	骨髄 検査	治療 効果 判定	MRD 測定
登録			○	○		
DRD 寛解導入療法	○	○	○	○	○	○
末梢血幹細胞採取	○	○	○			○
自家末梢血幹細胞移植	○	○	○			
移植後 60～90 日		○	○	○	○	○
DRD/KRD 地固め療法	○	○	○	○	○	○
維持療法開始 1 年後	○	○	○	○	○	○
維持療法開始 2 年後	○	○	○	○	○	○
治療開始 3 年後				○	○	○

6.4.6. 骨髄液の採取について

あなたがこの研究に参加した場合、通常の診断や治療の評価に必要な骨髄穿刺検査の際に、採血管一本分(5mL)ほどの骨髄液を余分にとらせていただきます。この研究目的のみで、骨髄液の採取をすることはありません。上記の「表.評価項目と検査のスケジュール」中の「骨髄検査」のタイミングで骨髄液を提供していただきます。

提供して頂いた骨髄液には、あなたのものと特定できないように、氏名、生年月日、病院のカルテ番号などは一切記載・添付せず、データセンターより割り当てられた症例番号のみを記載し、LSI メディエンス社、エスアールエル社、理研ジェネシス社に送付いたします。

外部検査会社の LSI メディエンス社には、この臨床研究への登録時に骨髄液 5ml を送付し、特殊な方法で骨髄腫細胞を回収し、FISH 法による染色体異常の検査と、DNA 抽出を行い凍結保存します。抽出された DNA は定期的に、九州大学病院遺伝

子・細胞療法部に輸送されます。

外部検査会社のエスアールエル社には、治療効果判定時に骨髄液 5ml を送付し、マルチカラー骨髄腫解析での骨髄腫細胞の残存測定(MRD 測定)と、DNA 抽出、細胞保管を行います。

抽出された DNA と細胞は、LSI メディエンス社・エスアールエル社から定期的に、九州大学病院遺伝子・細胞療法部に輸送され保管されます。

あなたの骨髄腫瘍細胞の DNA・細胞を使用した、遺伝子検査は九州大学病院遺伝子・細胞療法部で行います。また、保管している DNA は一部を理研ジェネシスに送付し、次世代シーケンス解析での患者さん毎の骨髄腫細胞の残存検査を行います。

6.5. 参加予定人数と参加予定期間

この臨床研究は複数の施設でおこなわれ、最大 172 名の患者さんにご参加いただく予定です。

この臨床研究の実施予定期間は、厚生労働大臣に臨床研究の実施に関する計画を提出し公開データベースで公表された日から、2028 年 8 月 31 日までを予定しております。ご参加いただきました患者さんは登録後約 3 年間、この臨床研究での治療状況や病気の状況を調査いたします。(「15. 公開データベース登録について」の項参照)

7. この臨床研究での遺伝子検査の内容

7.1. 遺伝子とは

人間の体は、約 37 兆個の細胞から成り立っていますが、細胞のひとつひとつに親から子供へと伝わる遺伝情報を持った「DNA」と呼ばれる分子が存在します。DNA は A, T, G, C という四つの印(塩基)の連続した鎖で、タンパク質をつくる設計図です。印は、一つの細胞の中で約 30 億個あり、その印がいくつかつながって遺伝を司っています。このつながりが遺伝子です。DNA の遺伝子情報からタンパク質を合成する過程は、まずは DNA の遺伝子情報がメッセンジャーRNA(mRNA)に写し取られ、その mRNA の情報を元にアミノ酸が順につながりタンパク質が合成されます。ヒトでは、約 3 万個の「遺伝子」とよばれる物質が存在し、これらが複雑な反応を起こすことにより、様々な状況に応じて身体の機能をバランスよくコントロールしています。

7.2. 遺伝子とがん

がんは突然変異により遺伝子に傷がつき、正常な働きが行えなくなって無秩序に増えた細胞の集合体であることが、医学の進歩により明らかとなってきました。

親から子供に伝わる遺伝的ながんもありますが、がんの多くは産まれた後に環境からの影響などにより、遺伝子に傷がつき起こったものです。このように後天的に起こった遺伝子の傷は、子供には遺伝しません。いずれのがんにおいても遺伝子の傷のために、がん細胞では正常な細胞の働きが行えなくなっています。

7.3. 遺伝子検査の方法

この臨床研究では、あなたの骨髓腫細胞の性質を調べます。そのための骨髓液と血液の採取は、通常の診療における検査の時に同時に行いますが、採取量が若干増加します。余分に採取することにより、あなたの身体に悪影響を及ぼすおそれはありません。提供していただいた骨髓液と血液は、多発性骨髓腫の病態解明、診断、治療、予防などの研究のために使用されます。その目的のために骨髓液から、骨髓腫細胞の遺伝子を分離、抽出し、治療方針に直ぐに反映する遺伝子検査に使用します。この臨床研究の遺伝子検査は骨髓腫細胞に対して行なわれるものであり、個々の患者さんの体質に関する遺伝子変異を検査するものではありません。

7.4. 遺伝子検査の結果報告

あなたが、遺伝子解析の結果を知りたい時は、担当医に要求することが出来ます。その場合、担当医は遺伝子解析の結果が判明し次第、あなたに説明します。

あなたの遺伝子を調べた結果の説明は、あなたが説明を望む場合に、あなたに対してのみ行います。また、原則として、あなたの承諾や依頼がない場合には、たとえあなたの家族に対しても結果をお伝えしません。あなたの遺伝子解析の結果について説明をご希望の場合は、同意した日から3年以内に申し出てください。それ以後はその結果をお伝えできない場合があります。

この臨床研究は、あなたの骨髓腫細胞に何らかの理由で引き起こされた病的な遺伝子異常を見つけることを本来の目的としています。しかし、骨髓の検体に病気の細胞が十分に含まれていない場合には、病気の細胞に変異があっても検出できないこともあります。一方、骨髓腫細胞とは直接関係のない遺伝子異常が偶然に見つかることがあります。遺伝子異常には、遺伝性のものと遺伝性ではないものがあり、遺伝性の遺伝子異常は、あなたがあなたのご両親から受け継ぎ、さらにあなたの子供に引き継がれる可能性があります。遺伝性の遺伝子異常は、本来の研究・検査対象とは異なる遺伝子異常であるため、「2次的所見」とよびます。2次的所見のなかには、現在その病的意義（病気を引き起こす遺伝子異常なのか、正常の範囲内なのか）や治療における意義がよく分かっていない遺伝子異常も多くあり、現在の医学でその解釈や対応が難しいことがあります。この臨床研究では、あなたが希望する場合に限って、現在推奨されているガイドライン(欧州臨床腫瘍学会 プレシジョンメディシンワーキンググループによる推奨)にしたがい、あなたやあなたの家族にとって、その結果を知ることが有益であると判断される2次的所見(遺伝子異常)を開示いたします。2次的所見の開示をご希望の場合は、同意書の「本研究で「2次的所見」が明らかになった場合、担当医師があなたやあなたの家族にとって、その結果を知ることが有益であると判断した「2次的所見」の開示を希望します。」の欄で「はい」を選択して下さい。

7.5. 遺伝カウンセリングの利用について

あなたやその家族が、病気のことや遺伝子解析研究に対して、不安に思うことや相談したいことがある場合に備えて、遺伝カウンセリング体制を整えている施設の場合は、遺伝カウンセリング担当の医師に相談をすることができますので、担当医師あるいは説

明担当者にその旨申し出てください。なお、遺伝カウンセリングは、原則として保険適応がなく、自費診療になっています。遺伝カウンセリング体制が無い施設では、遺伝子カウンセリングを希望される場合は、最寄りの遺伝関連外来を担当医師が紹介します。施設のリストは以下のウェブページにて閲覧できます。

<http://www.idenshiiryoubumon.org/list/>

7.6. 遺伝子検査の個人情報の保護

遺伝子検査は、さまざまな問題を引き起こす可能性があるため、他の人に情報が漏れないように、取り扱いを慎重に行う必要があります。この臨床研究での遺伝子検査は、九州大学病院臨床遺伝子・細胞療法部で実施いたしますが、あなたの個人情報(住所、氏名、生年月日、カルテ番号)の代わりに新しい符号を付けて検査を行います。また、あなたから採取された骨髓液から、DNA を取り出す作業や細胞の保管、運搬する作業を、外部検査会社の LSI メディエンス社・エスアールエル社に委託しますが、この時にも符号を付けて行われます。このようにすることによって、あなたの遺伝子の検査結果は、検査を行う研究者にも、あなたのものであるとわからなくなります。ただし、遺伝子検査の結果についてあなたに説明する場合など、必要な場合には、この符号を元の氏名などに戻す操作を行い、結果をあなたにお知らせすることが可能になります。

8. 経済的な負担あるいは謝礼等について

この臨床研究では一連の研究治療に対する評価を行っておりますが、個別の治療法はいずれも現在の医療保険で認められており、通常健康保険の範囲内でおこなわれ、この臨床研究期間中の観察・検査・使用薬剤等はあなたの健康保険が適用されます。

なお、この臨床研究として実施する検査(骨髓腫細胞の FISH 法による染色体検査、MRD 検査、遺伝子解析、M 蛋白等)の実施費用は、この臨床研究の研究資金より提供されますので、あなたに特別な費用負担が生じることはありません。

なお、あなたがこの臨床研究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。

9. この臨床研究による利益と起こるかもしれない副作用および不利益

9.1. この臨床研究での予期される利益

この臨床研究に参加することによって、あなたの治療が今までの治療とくらべて安全に実施できることを期待しています。そして、今までの治療とくらべて病気が良くなっている期間が長くなる可能性があります。

9.2. この臨床研究による起こるかもしれない副作用および不利益

(1) 侵襲等の負担の内容

この臨床研究の治療は比較的強い治療法であり、治療内容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、これらの副作用を乗り越えても、その後に多発性骨髓腫が増悪してしまうこともありえます。

治療に関連した副作用について「(2) 起こりうる副作用等について」に記載いたしますが、それ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。

また、あらゆる薬剤の使用には常にリスクが伴います。この臨床研究で使用する薬には、現時点で分かっていないまたは予測できないリスクが伴う可能性があります。あなたはどのような問題に対しても慎重にモニターされることになります。あなたを動揺させているまたは困らせている問題がある場合、たとえそれが薬の使用と無関係であると思う場合であっても、担当医師に相談および報告するようお願いします。

(2) 起こりうる副作用等について

治療に関連した副作用について以下の 9.3.~9.15.の項に列挙いたしますが、記した以外にも様々な副作用や合併症が出現する可能性は否定できません。

9.3. ダラツムマブ、レナリドミド、デキサメサゾンによる寛解導入療法(DRD 療法)での副作用

海外の臨床試験(ダラツムマブは、ダラザレックス点滴静注での臨床試験)で、DRD 療法の最も一般的な副作用は血液学的な副作用、感染症、下痢・便秘などの消化器症状、疲労などであった。重度の好中球減少症が 50 %、白血球減少症が 19 %、貧血が 35 %であった。重度の感染症は 32%であり、そのうち肺炎を 14%に認めた。消化器症状は下痢 57%、便秘 41%に認めたが、重度の下痢は 7%、便秘は 2%であった。疲労は 40%に認め、重度な疲労は 8%に認めた。その結果、副作用による治療中止は、7.1%であった。

ダラツムマブは皮下注射での投与も可としている。再発難治性多発性骨髄腫患者に対する、ダラツムマブ皮下注射製剤と点滴注射製剤の単剤比較試験では、全奏効率は同等(皮下注射 37% vs. 点滴注射 41%)、薬理学的な同等性も示された。副作用についても両群で大きな差は認められず、血液学的な副作用として重度の(グレード 3 以上)貧血(皮下注射 13% vs. 点滴注射 14%)、血小板減少(皮下注射 14% vs. 点滴注射 14%)と同等、好中球減少は皮下注射 13%に対して 点滴注射 8%とやや多い傾向にあったが、肺炎は皮下注射 3%に対して 点滴注射 4%と両群で差を認めなかった。ダラツムマブ皮下注射では、体重 65kg 以下の患者で好中球減少などの骨髄抑制の発現が増加することがある。

9.4.末梢血幹細胞採取での副作用

末梢血幹細胞採取に伴う重大な副作用として、血中のカルシウム濃度が一過性に低下することで、手・口唇のしびれなどの症状が生じる場合があります。この症状が見られた場合には、カルシウム製剤を適宜注射します。また脱水や、めまい・吐き気・嘔吐・徐脈などの症状が生じる場合があります。この場合、補液や薬物にて適宜治療いたします。

9.5.メルファラン大量療法に引き続く自家末梢血幹細胞移植の副作用

メルファランの副作用としては、骨髄抑制、消化器障害(嘔気・嘔吐、下痢、口内炎、食道炎、大腸炎など)、肝機能障害、腎機能障害、肺繊維症などの主要な臓器の障害、脱毛、末梢神経障害(しびれ感、知覚障害など)、皮膚発赤、浮腫などのアレルギー

反応などが上げられます。まれですが、他の抗がん剤と組み合わせた化学療法を実施した患者さんにおいて二次性造血器腫瘍の発症が報告されています。生殖能に対する影響として、卵巣機能抑制による無月経(女子不妊症)、一時的または永久的な男子不妊が現れることがあります。

自家末梢血幹細胞の移植は、凍結保存されていた末梢血幹細胞を恒温槽の中で溶かして点滴で体に戻します。この際は副作用の予防薬を投与した後に慎重に点滴をおこないますが、凍結保存の際に凍害防止剤として使用するジメチルスルフォキシド (DMSO) という薬剤と一緒に体内に入るため、一過性に寒気、発熱、嘔気、異臭、血圧低下などがみられることがあります。これらの症状は、通常は処置により回復します。何らかの理由により大量化学療法が実施できない場合などでは、採取・保存した細胞は使用しないことがあります。

これまでの欧米の古い報告では以上のような大量化学療法を実施した場合の重篤な副作用・合併症による治療関連死亡の頻度は 3～5%とされていますが、近年の補助療法の進歩によって、この頻度は低下するものと考えられます。

なお、移植直後の白血球減少時には細菌・真菌(カビ)による日和見感染(健康体であれば、ふつう発病に至らない細菌、真菌、ウイルスなどによる感染症)を起こす危険が高くなる可能性があります。

9.6. ダラツムマブ、レナリドミド、デキサメサゾンによる地固め療法(DRD 療法)での副作用

自家移植後に地固め療法として施行した DRD 療法に関する安全性の報告は現時点ではありません。「9.3. ダラツムマブ、レナリドミド、デキサメサゾンによる寛解導入療法(DRD 療法)」と同等と想定されています。

9.7. カルフィルゾミブ、レナリドミド、デキサメサゾンによる地固め療法(KRD 療法)での副作用

海外の臨床試験における自家移植後の地固め療法としての KRD 療法を実施した試験においては一連の治療において 5 %以上の頻度で発現した重度の副作用は、血小板減少症(11.3%)、白血球減少症(9.7 %)、リンパ球減少症(25.8 %)、貧血(6.5%)、高血糖症(6.5%)、血栓塞栓症(8.1%)であった[98]。

9.8. ダラツムマブ+レナリドミド維持療法での副作用

ダラツムマブ+レナリドミド維持療法に関する安全性の報告は現時点ではありません。「9.3. ダラツムマブ、レナリドミド、デキサメサゾンによる寛解導入療法(DRD 療法)」と同等と想定されています。

以下、9.9.から 9.15.の記載内容は、当該医薬品の添付文書から引用している情報です。

9.9. ダラツムマブで報告されている副作用

9.9.1. ダラザレックス点滴静注の場合

1 重大な副作用

- 1.1 Infusion reaction（急性輸液反応）：アナフィラキシー、鼻閉、咳嗽、悪寒、気管支痙攣、低酸素症、呼吸困難等の infusion reaction（46.4%）があらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2 回目以降の投与時にも認められている。

（Infusion reaction とは、薬剤投与中または投与開始後 24 時間以内に現れる過敏症などの症状の総称です。）

- 1.2 骨髄抑制：血小板減少（17.6%）、好中球減少（16.1%）、リンパ球減少（7.0%）及び発熱性好中球減少症（1.0%）等の骨髄抑制があらわれることがある。
- 1.3 感染症：肺炎（6.9%）や敗血症（1.3%）等の重篤な感染症や、B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。
- 1.4 腫瘍崩壊症候群（0.3%）
- 1.5 間質性肺疾患（0.5%）

2 その他の副作用

	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満
感染症及び寄生虫症		上気道感染	気管支炎、インフルエンザ、尿路感染、サイトメガロウイルス感染
血液及びリンパ系障害	貧血	白血球減少	
代謝及び栄養障害			食欲減退、低カルシウム血症、脱水、高血糖
神経系障害			頭痛、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚
心臓障害			心房細動
血管障害			高血圧
精神障害			不眠症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難	咳嗽	肺水腫
胃腸障害		悪心、下痢、嘔吐	便秘
筋骨格系及び結合組織障害			筋痙攣、背部痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	発熱、悪寒	無力症、末梢性浮腫

9.9.2. ダラキューロ配合皮下注の場合

ダラツムマブ皮下注射製剤は、従来の静脈注射製剤との単剤での比較試験で非劣性が証明されており、好中球減少がやや増加する可能性があるものの、infusion reaction の頻度は点滴注射に比べて減少するとされており、その他の一般的な有害事象も同等です。皮下注射時の特徴的な副作用として注射部位反応が起こりうるが、その頻度は 7%で全例が軽症であったと報告されています。

1 重大な副作用

- 1.1 Infusion reaction：アナフィラキシー、鼻閉、咳嗽、悪寒、気管支痙攣、低酸素症、呼吸困難等の infusion reaction（25.8%）があらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2 回目以降の投与時にも認められている。
- 1.2 骨髄抑制：好中球減少（16.6%）、血小板減少（14.3%）、リンパ球減少（7.9%）及び発熱性好中球減少症（1.0%）等の骨髄抑制があらわれることがある。
- 1.3 感染症：肺炎（3.6%）や敗血症（0.5%）等の重篤な感染症や、B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。
- 1.4 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）
- 1.5 間質性肺疾患（0.5%）

2 その他の副作用

	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	上気道感染	気管支炎、尿路感染、インフルエンザ、サイトメガロウイルス感染	
血液及びリンパ系障害	貧血	白血球減少	
代謝及び栄養障害		食欲減退、低カルシウム血症	高血糖、脱水
精神障害			不眠症
神経系障害		浮動性めまい、末梢性感覚ニューロパチー、頭痛、錯感覚	
心臓障害		心房細動	
血管障害		高血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	肺水腫
胃腸障害	下痢	悪心、便秘、嘔吐	
皮膚および皮下組織障害		そう痒症	発疹
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙攣、関節痛、筋骨格系胸痛、背部痛	
一般・全身障害及び投与部位の状態	発熱、疲労、注射部位反応	悪寒、無力症、注射部位紅斑、末梢性浮腫	

9.10. レナリドミドで報告されている副作用

1 重大な副作用

- 1.1 深部静脈血栓症（6.2%）、肺塞栓症（3.0%）
- 1.2 脳梗塞、一過性脳虚血発作（1.5%）
- 1.3 骨髄抑制：汎血球減少症（1.1%）、好中球減少症（40.1%）、血小板減少症（19.2%）、貧血（20.4%）、発熱性好中球減少症（2.2%）等の骨髄抑制があらわれることがある。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。
- 1.4 感染症（22.0%）：肺炎、敗血症等の重篤な感染症があらわれることがある。ま

た、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。

- 1.5 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）
- 1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）（0.1%）
- 1.7 過敏症：アナフィラキシー（頻度不明）、血管浮腫（頻度不明）、発疹（14.0%）、蕁麻疹（0.6%）等の過敏症があらわれることがある。
- 1.8 腫瘍崩壊症候群（0.2%）
- 1.9 間質性肺疾患（0.3%）
- 1.10 心筋梗塞、心不全、不整脈：心筋梗塞（0.4%）、心不全（1.1%）、心房細動等の不整脈（3.1%）が報告されている。
- 1.11 末梢神経障害：錯感覚（7.5%）、末梢性ニューロパチー（5.5%）、感覚鈍麻（3.3%）、筋力低下（2.2%）等の末梢神経障害が報告されている。
- 1.12 甲状腺機能低下症（0.9%）
- 1.13 消化管穿孔（0.1%）
- 1.14 起立性低血圧（0.4%）
- 1.15 痙攣（頻度不明）
- 1.16 肝機能障害、黄疸（3.9%）：AST、ALT、 γ -GTP 上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。
- 1.17 重篤な腎障害（2.2%）：腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがある。
- 1.18 催奇形性（頻度不明）：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
胃腸	便秘、下痢、悪心	嘔吐、口内乾燥、腹痛、消化不良、口内炎、上腹部痛	腹部不快感、胃腸炎、腸炎
心臓			動悸
血管		低血圧	高血圧、潮紅
呼吸器		呼吸困難、咳嗽	鼻出血、しゃっくり、口腔咽頭痛、上気道の炎症、嚔声
筋骨格	筋痙攣	四肢痛、関節痛、筋肉痛、背部痛	筋骨格痛、骨痛、ミオパチー、筋骨格硬直、頸部痛
内分泌			甲状腺機能亢進症、クッシング症候群
代謝	食欲不振	低カリウム血症、低カルシウム血症、高血糖、低リン酸血症	脱水、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、痛風、低蛋白血症、高カリウム血症、高クロール血症、低尿酸血症
血液			好酸球増加症、白血球数増加、好塩基球増加、播種性血管内凝固
精神・神経系	味覚異常	浮動性めまい、振戦、不眠症、頭痛、傾眠、錯乱状態	うつ病、易刺激性、不安、気分動揺、譫妄
皮膚	そう痒症	皮膚乾燥、紅斑、多汗、脱毛症	湿疹

3. 新しいがん(二次発がん)について

新たに多発性骨髄腫と診断された患者さんを対象とした臨床研究で、レナリドミドの投与を受けた患者さんにおける二次発がんの発現率は、その他の投与(レナリドミドを受けない)を受けた患者さんよりも高いことが確認されました。急性白血病(血液のがん)、リンパ節がんおよび固形腫瘍を含むこれらの新しいがんは、メルファランを併用した患者さんまたは高用量メルファランおよび幹細胞移植を受けた直後にレナリドミドの投与を受けた患者さんにおいて認められました。幹細胞移植後にレナリドミド投与を行った臨床研究でも、血液のがんとリンパ節がんの増加が認められました。レナリドミドをデキサメタゾンと併用投与した場合に、皮膚がんと固形腫瘍がより多く報告されました。

米国食品医薬品局(Food and Drug Administration: FDA)は、2011 年 2 月時点、3 つの大規模臨床試験の結果から、レナリドミド投与群 824 例中 65 例、対照群 665 例中 19 例に二次発がんが認められ、二次発がん発現率はレナリドミド投与群において、およそ 3 倍であったと報告しています。レナリドミド投与開始から二次発がん発現までの期間中央値は 2 年でした。

また、2016 年の米国臨床腫瘍学会において移植適応多発性骨髄腫に対する移植後のレナリドミド維持療法に対する複数の臨床研究の結果をまとめて解析した結果が報告されました。レナリドミド非投与群に対するレナリドミド投与群の二次発がん(血液がん、固形がん)の発現率は、血液がんが 2 倍、固形がんが 1.7 倍であったと報告されました。

患者さんは病歴を担当医師に伝え、また他のがんのリスク増大について心配がある場合は、それも伝える必要があります。担当医師は、レナリドミドの投与中に新たに発生する可能性のあるあらゆるがんについて検査します。

4. 妊娠に伴うリスク

レナリドミドはサリドマイドと関連する薬剤ですが、サリドマイドは、人に対して生命に関わる重度の先天性欠損を引き起こすことが知られています。妊娠中にレナリドミドを服用した場合、胎児の先天性欠損または出生前の胎児死亡が発生する可能性があります。女性は、レナリドミド服用中には妊娠しないようにしてください。あなたに胎児における先天性欠損のリスクは分かっていないことをお伝えしました。女性の患者さんは、レナリドミド服用期間中に妊娠しないことに同意してください。

レナリドミドとデキサメタゾンの服用によって血栓が生じる可能性が高くなります。このため、患者さんは担当医師に相談せずに、またリスクと利益を十分に考慮せずに、経口避妊薬やホルモン補充療法を受けることがないよう推奨します。

この同意書に署名する前に、この臨床研究における妊娠のリスクに対する予防策について以下の重要な情報をご理解ください。妊娠の可能性のある女性は、レナリドミドの投与開始の 28 日前からレナリドミド投与期間中、投与中断中(該当する場合)およびレナリドミドの最後の投与から 28 日後まで、2 種類の有効な避妊法(例、経口避妊薬、コンドーム)を使用しなければなりません。

レナリドミドを服用した健康な男性において、服用中止から 3 日後の精液中にごくわずかなレナリドミドが検出されました。腎障害を有する患者さんのように、薬剤排泄がうまくできない患者さんでは、精液中にレナリドミドが 3 日以上残ってしまう可能性があります。安全のために、すべての男性患者さんは、パートナーが妊娠中または妊娠可能な女性である場合、レナリドミドの服用中、服用の一時中断中、および服用を終えてから 28 日間は、性交渉の際にコンドームを使用してください。

あなたがこの臨床研究への参加に同意する前に、担当医師と「レナリドミド情報シート」に記載されている妊娠の予防策に関する要求事項について十分に話し合い、シートを受け取り従うことに同意してください。

9.11. デキサメサゾンで報告されている副作用

1. ショック、アナフィラキシー様反応(いずれも頻度不明)
2. 誘発感染症、感染症の増悪(いずれも頻度不明)
3. 続発性副腎皮質機能不全、糖尿病(いずれも頻度不明)
4. 消化性潰瘍、消化管穿孔、膵炎(いずれも頻度不明)
5. 精神変調、うつ状態、痙攣(いずれも頻度不明)
6. 骨粗鬆症、大腿骨および上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパシー、脊椎圧迫骨折、長骨の病的骨折(いずれも頻度不明)
7. 緑内障、後嚢白内障(いずれも頻度不明)
8. 血栓塞栓症(頻度不明)
9. 喘息発作(頻度不明)
10. その他の副作用(頻度不明)
 - ・ 内分泌：月経異常、
 - ・ 消化器：下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進
 - ・ 精神神経系：多幸症、不眠、頭痛、めまい
 - ・ 筋骨格：筋肉痛、関節痛
 - ・ 投与部位：関節腔内投与；関節の不安定化が起こることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。
 - ・ 脂質・たん白質代謝：満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝
 - ・ 体液電解質：浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス
 - ・ 眼：中心性漿液性網脈絡膜症等による網膜障害、眼球突出
 - ・ 血液：白血球増多
 - ・ 皮膚：痤瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、創傷治癒障害、皮膚菲薄化・脆弱化、脂肪織炎
 - ・ その他：発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数およびその運動性の増減、しゃっくり、刺激感(ピリピリした痛み、しびれ、ひきつり感等)注) 静脈内投与した際に、発現したとの報告がある。

9.12. プレリキサホルで報告されている副作用

国内臨床試験 多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験で、本剤と G-CSF 製剤を併用投与した 7 例中 6 例 (85.7%) に副作用が認められた。副作用は、背部痛 5 例 (71.4%)、頭痛及び下痢各 2 例 (28.6%)、動悸、腹部不快感、腹痛、関節痛、筋骨格痛及び四肢痛各 1 例 (14.3%) であった。

海外臨床試験 多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験で、本剤と G-CSF 製剤を併用投与した 147 例中 95 例 (64.6%) に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位紅斑 30 例 (20.4%)、下痢 27 例 (18.4%)、悪心 24 例 (16.3%)、骨痛 14 例 (9.5%)、疲労 12 例 (8.2%)、錯感覚 11 例 (7.5%) 等であった。

1. 重大な副作用

- 1.1. ショック、アナフィラキシー（頻度不明）、
- 1.2. 脾腫（頻度不明）、脾破裂（頻度不明）

2. その他の副作用

- 2.1. 精神神経系 5%以上 錯感覚、頭痛
- 2.2. 精神神経系 1～5%未満 不眠症、浮動性めまい
- 2.3. 精神神経系 1%未満 悪夢
- 2.4. 精神神経系 頻度不明 異常な夢、血管迷走神経性反応（起立性低血圧、失神）
- 2.5. 消化器 5%以上 下痢、悪心
- 2.6. 消化器 1～5%未満 鼓腸、腹痛、嘔吐、腹部膨満、腹部不快感、便秘、消化不良、口内乾燥、口のかんじ鈍麻
- 2.7. 皮膚 1～5%未満 多汗症、紅斑
- 2.8. 血液 頻度不明 白血球増加症
- 2.9. その他 5%以上 注射部位反応、疲労
- 2.10. その他 1～5%未満 関節痛、筋骨格痛、倦怠感

9.13. G-CSF で報告されている副作用

末梢血幹細胞の動員ドナー 51 例中全例に副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められた。主な副作用は腰痛 24 件 (47.1%)、頭痛 10 件 (19.6%)、関節痛 8 件 (15.7%)、発熱 6 件 (11.8%) 等であった。主な臨床検査値異常変動は LDH 上昇 44 件 (86.3%)、Al-P 上昇 35 件 (68.6%)、白血球減少・好中球減少 15 件 (29.4%)、尿酸上昇 12 件 (23.5%)、血小板減少 7 件 (13.7%)、CRP 上昇 6 件 (11.8%) 等であった。〔グラン注射液効能追加時〕

9.14. メルファランで報告されている副作用

国内の臨床試験において、安全性評価対象症例 41 例中、副作用は全例に合計 164 件報告され、主な副作用は下痢 38 例 (92.7%)、口内炎・粘膜炎 33 例 (80.5%)、悪心・嘔吐 26 例 (63.4%)、AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇 21 例 (51.2%) であった。

成人・小児両試験で共通して発現した有害事象は、消化器、肝臓、循環器、泌尿器の

障害及び代謝異常であった。Grade3 以上の副作用は、下痢 4 件(9.8%)、口内炎・粘膜炎 15 件(36.6%)、悪心・嘔吐 8 件(19.5%)、直腸潰瘍 1 件(2.4%)、AST(GOT)・ALT(GPT)上昇 8 件(19.5%)、心筋症 1 件(2.4%)、不整脈 1 件(2.4%)及び咽頭炎 1 件(2.4%)であった。感染症(感染症の疑いを含む)は 35 例(85.4%)にみられた。試験期間中(移植後 3 ヶ月以内)、重篤な有害事象が 2 例(MRSA 感染による肺炎及び心筋症(増悪)各 1 例)にみられ、そのうち 1 例は死亡した(死因：MRSA 腸炎からの肺炎)。また、追跡調査時(観察期間の範囲：69～1462 日)に、14 例の死亡が確認された。その死因は、原病悪化が 10 例、シギタリス中毒による心室細動からの脳の低酸素症及び肺水腫が各 1 例、他の抗がん剤を前処置剤とした末梢血幹細胞移植の敗血症・播種性血管内凝固症候群による死亡が 1 例ならびに胆管細胞癌による死亡が 1 例であった。死因は胆管細胞癌の 1 例を除き、いずれも本剤との因果関係は「なし」と判定された。また、造血幹細胞移植後に臨床上問題となる合併症として、感染症による出血性膀胱炎が 1 件(成人・感染症)、溶血性尿毒症症候群が 2 件(いずれも小児・追跡調査時に判明)確認された。

使用成績調査において、安全性評価対象症例 2603 例中、臨床検査値異常を含む副作用は 1643 例(63.1%)報告された。その主なものは、下痢 611 例(23.5%)、AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害 545 例(20.9%)、口内炎・粘膜炎等の粘膜障害 475 例(18.2%)、悪心 465 例(17.9%)、感染症 336 例(12.9%)、嘔吐 264 例(10.1%)であった。

重大な副作用

1. 重度の骨髄抑制状態となり、その結果感染症(12.8%)及び出血(1.6%)等を引き起こし、致命的となることがある。
2. ショック、アナフィラキシー(0.2%)、ショック・アナフィラキシー症状に伴ってまれに心停止(頻度不明)が起こることがある。
3. 悪心(18.4%)、嘔吐(10.7%)及び下痢(24.5%)、口内炎・粘膜炎等の粘膜障害(19.3%)、直腸潰瘍(0.04%)
4. AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇、ビリルビン値上昇、Al-P 上昇、LDH の上昇等を伴う肝機能障害(21.5%)や黄疸(0.7%)、また、黄疸、急激な体重増加、有痛性の肝腫大等を伴う肝中心静脈閉塞(症)(1.1%)
5. 心筋症(0.1%)、不整脈(0.8%)
6. 間質性肺炎(0.7%)、肺線維症(頻度不明)
7. 溶血性貧血(頻度不明)

9.15. カルフィルゾミブで報告されている副作用

1 重大な副作用

- 1.1 心障害：心不全(3.4%)、心筋梗塞(0.2%)、QT 間隔延長(0.1%)、心嚢液貯留(0.1%未満)、心膜炎(頻度不明)等の心障害があらわれることがある。
- 1.2 間質性肺疾患：間質性肺疾患(1.1%)(肺臓炎(0.5%)、間質性肺炎(0.6%)、急性呼吸窮迫症候群(0.1%未満)、急性呼吸不全(頻度不明)等)

があらわれることがある。

1.3 肺高血圧症（0.8%）

1.4 肝不全、肝機能障害：肝不全（0.1%未満）、AST、ALT、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（8.0%）があらわれることがある。

1.5 急性腎障害（1.9%）

1.6 腫瘍崩壊症候群（1.0%）

1.7 骨髄抑制：血小板減少（26.4%）、貧血（20.8%）、好中球減少（16.3%）、リンパ球減少（6.9%）、白血球減少（5.2%）、発熱性好中球減少（1.3%）等の骨髄抑制があらわれることがある。

1.8 Infusion reaction：発熱、悪寒、関節痛、筋痛、顔面潮紅、顔面浮腫、嘔吐、脱力、息切れ、低血圧、失神、胸部絞扼感、狭心症等を含む Infusion reaction（頻度不明）があらわれることがある。

1.9 血栓性微小血管症：血栓性血小板減少性紫斑病（0.2%）、溶血性尿毒症症候群（0.1%未満）等の血栓性微小血管症があらわれることがある

1.10 可逆性後白質脳症症候群（0.3%）、脳症（頻度不明）

1.11 高血圧（14.4%）、高血圧クリーゼ（0.1%）

1.12 静脈血栓塞栓症：深部静脈血栓症（2.4%）、肺塞栓症（1.6%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

1.13 出血：胃腸出血（0.3%）、頭蓋内出血（0.1%未満）等の出血があらわれることがある。

1.14 感染症：肺炎（7.5%）、敗血症（1.3%）等の重篤な感染症があらわれることがある。

1.15 消化管穿孔（0.1%未満）

2 その他の副作用

	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害			白血球増加、好中球増加、リンパ球増加、骨髄球数増加、好酸球増加、単球増加、単球減少、溶血、リンパ節痛、播種性血管内凝固、FDP 増加、血小板増加、血小板粘着性減少、大赤血球症
心臓障害		動悸、頻脈	心房細動、徐脈、大動脈弁石灰化、心室性不整脈、心室性期外収縮、上室性期外収縮、心房粗動
耳及び迷路障害		回転性めまい	耳鳴、難聴
内分泌障害		クッシング様症状	副腎機能不全、アジソン病、甲状腺障害、ステロイド離脱症候群、アミラーゼ増加
眼障害		霧視、白内障、視力障害	眼乾燥、失明、眼刺激、眼瞼浮腫、眼窩浮腫、緑内障、角膜炎、流涙増加、夜盲、視神経乳頭浮腫、網膜剥離、視力低下、硝子体浮遊物、眼圧上昇、眼瞼炎
胃腸障害	嘔吐、悪心、下痢、便秘	胃炎、腹痛、腹部膨満、消化不良、口内炎	腹部不快感、胃食道逆流性疾患、胃腸障害、歯痛、便習慣変化、変色便、おくび、唾液腺腫大、放屁、食道炎、血便排泄、嚥下障害、胃腸毒性、消化管運動障害、心窩部不快感、脾炎、大腸炎、

			口の錯感覚、痔核、口唇乾燥、口唇腫脹、口内乾燥、口腔障害、歯肉腫脹、変色歯、呼気臭
全身障害	疲労（17.9%）、無力症、末梢性浮腫、発熱	注射部位反応（炎症、疼痛、硬結、腫脹等）、倦怠感、悪寒、浮腫、胸痛	粘膜の炎症、疼痛、胸部不快感、異常感、びくびく感、歩行障害、インフルエンザ様疾患、全身健康状態低下、早期満腹、全身性浮腫、圧痛、温度変化不耐症、硬結、不快感、薬物不耐性、腫脹、顔面浮腫、溢出、潰瘍、末梢腫脹 多臓器不全（頻度不明）
肝胆道系障害			急性胆嚢炎、胆汁うっ滞
免疫系障害		低γグロブリン血症	薬物過敏症、サイトカイン放出症候群、免疫不全症
代謝及び栄養障害	高血糖	食欲減退、糖尿病、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、低カリウム血症、体液貯留、低リン酸血症	食欲亢進、高カリウム血症、高カルシウム血症、血中コレステロール増加、高脂血症、高リン酸塩血症、高尿酸血症、低アルブミン血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、低血糖症、アシドーシス、電解質失調、脱水、痛風、低蛋白血症、テタニー、血中リン増加、血中リン減少、血中クロール増加、血中重炭酸塩減少、血液量増加症
筋骨格系及び結合組織障害	筋痙縮	筋力低下、四肢痛、関節痛、筋肉痛、ミオパチー	骨痛、背部痛、筋骨格痛、筋骨格系胸痛、筋骨格不快感、筋萎縮症、骨粗鬆症、関節炎、肩胛部痛、関節滲出液、関節腫脹、頸部痛、変形性関節症、骨壊死、肩回旋筋腱板症候群、腱障害、筋骨格硬直、四肢不快感
精神・神経系障害	不眠症（16.2%）、末梢性ニューロパチー、頭痛	浮動性めまい、振戦、味覚異常、不安、錯感覚、感覚鈍麻、多発ニューロパチー、激越、易刺激性、気分変化、落ち着きのなさ、うつ病	記憶障害、傾眠、睡眠障害、錯乱状態、片頭痛、嗜眠、譫妄、平衡障害、脳血管発作、無嗅覚、反射消失、灼熱感、馬尾症候群、注意力障害、体位性めまい、異常感覚、筋緊張亢進、神経痛、不全対麻痺、精神運動亢進、失神、認知障害、下肢静止不能症候群、中毒性ニューロパチー、言語障害、感情障害、失見当識、転導性、多幸気分、リビドー亢進、躁病、神経過敏、人格変化、異常行動、精神障害
腎及び尿路障害			腎機能障害、頻尿、高窒素血症、慢性腎臓病、排尿困難、血尿、尿失禁、蛋白尿、BUN 減少、血中クレアチニン減少
生殖系及び乳房障害			骨盤痛、勃起不全、血中テストステロン減少
呼吸器障害	呼吸困難	咳嗽、発声障害、しゃっくり	口腔咽頭痛、胸水、慢性閉塞性肺疾患、喀血、低酸素症、鼻閉、胸膜障害、頻呼吸、咽喉絞扼感、喘息、気道の炎症、気道潰瘍、鼻漏、くしゃみ
皮膚及び皮下組織障害		発疹、紅斑、そう痒症、多汗症	斑状丘疹状皮疹、皮膚炎、日光角化症、急性熱性好中球性皮膚症、脱毛症、多毛症、間擦疹、寝汗、冷汗、ざ瘡、脂肪織炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群、全身性皮疹、皮膚変色、皮膚剥脱、皮膚乾燥、顔面腫脹、蕁麻疹、紫斑、爪の障害、紅色症、毛髪成長異常
血管障害		ほてり、低血圧、潮紅、静脈炎	リンパ浮腫、血管痛、静脈瘤、血管脆弱化、蒼白、充血、血腫
その他		体重増加、体重	挫傷、骨折、急性骨髄性白血病、結腸腺癌、基底

		減少、LDH 増加	細胞癌、骨髄異形成症候群、良性副甲状腺腫瘍、扁平上皮癌、腭新生物、皮膚血管腫、CRP 増加、血中CK 増加
--	--	-----------	---

10. 健康被害が発生した場合の対応と補償について

この臨床研究の治療法はいずれも現在の医療保険で認められており、治療にかかる一切の費用は医療保険制度に添って請求と支払がなされます。この臨床研究は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され慎重に行われます。もし、この臨床研究の治療方法であなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、速やかに担当医師にご連絡ください。担当医師が直ちに適切な処置を行います。この場合の治療も、通常の診療と同様にあなたの健康保険を用いて行います。

この臨床研究は抗がん剤を併用した治療となりますので、発生した健康被害に対して、医療費、医療手当または補償金などの特別な補償はありません。この点を十分にご理解いただき、この臨床研究への参加をご判断ください。

11. この臨床研究に参加しない場合の治療法について

2021年2月時点では、多発性骨髄腫に対する効果的な治療法は、新規薬剤を用いた寛解導入療法後に、メルファラン大量療法＋自己末梢血幹細胞移植を施行し、地固め療法および維持療法が最も効果的であると報告されています。どの新規薬剤を用いれば最も効果的であるのかは、現在も多数の臨床研究が施行されており、その結論は得られておりません。この臨床研究は本邦で使用可能な新規薬剤を用いることにより、効果的な骨髄腫治療を開発する臨床研究です。

この臨床研究に参加しない場合、担当医師と相談していただき、あなたにとって最適と考えられる方法で治療をおこないます。その場合は、新規薬剤(ボルテゾミブ、レナリドミド、ポマリドミド、サリドマイド、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、パノビノスタット、エロツズマブ)や、従来の抗がん剤(メルファラン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ラニムスチン、ビンクリスチン、プレドニン、デキサメタゾン等)を組み合わせた治療をご提示いたします。

12. この臨床研究への参加とその撤回について

この臨床研究に参加されるかどうかはあなたご自身の自由意思によります。これを拒否されてもそのことにより不利益を受けることはありません。また同意後治療の開始の有無に関わらずいつでも撤回できます。どちらの場合もその時の病状により専門医として責任をもって最善の治療に当たります。

13. あなたの研究治療を中止する場合について

あなたがこの臨床研究の参加に同意し、治療が開始された後で担当医師からあなたに研

研究治療の中止をお願いすることがあります。中止理由には大きく分けて、患者さん個人の状態に関するものと、この臨床研究全体に関するものがあります。

【患者さん個人の状態に関する研究治療の中止】

- この臨床研究の基準に基づき、あなたの原病の病勢の進行が認められた場合
- 副作用によりこの臨床研究の継続が困難な場合
- あなたが同意を撤回した場合
- お亡くなりになった場合
- この臨床研究の開始後に基準を満たしていないことが判明した場合
- 転院等の理由により、あなたと連絡が取れなくなった場合
- この臨床研究で禁止している薬を投与された場合
- その他、担当医師が治療継続不能と判断した場合

【研究全体に関する中止に伴う、あなたの研究治療の中止】

- 途中評価によりこの臨床研究の完遂が困難と判断された場合
- この臨床研究の治療の安全性に問題があると判定された場合
- この臨床研究の途中で継続の意義がなくなったと判断された場合

なお、あなたが途中でこの臨床研究を中止することになった場合には、その後、最善の治療をおこないます。なお中止(同意の撤回を除く)した場合、その後の経過観察については継続しておこないます。

1 4. この臨床研究に関する情報の入手及び閲覧について

この臨床研究の進行中に、あなたの研究参加に影響を与える可能性のある新たな情報が得られた場合には、速やかに担当医師が説明します。新たに得られた情報によって参加継続を取り止めたい場合はお知らせ下さい。あなたはいつでもこの臨床研究参加を取り止めることができます。また、この臨床研究に関する資料をご覧になりたい場合は、可能な範囲で閲覧いただけるように手続きをいたしますのでお申し出下さい。

1 5. 公開データベース登録について

この臨床研究の結果は、2028 年頃に公表される予定です。個々の患者さんにお知らせすることはありませんが、担当医師に申し出ていただければお知らせいたします。また、この臨床研究の研究計画、進捗状況、主な結果等は、臨床研究法施行規則第 24 条第 1 項に規定されるデータベース(Japan Registry of Clinical Trials : jRCT) <<https://jrct.niph.go.jp/>>に登録・公表が行われます。個人が特定されるような情報は公開されません。

16. 個人情報保護、試料・情報の保管及び廃棄の方法と試料・情報の二次利用について

あなたの検査結果、臨床情報をこの臨床研究に使用する際には、あなたのお名前の代わりに研究用の番号(匿名化番号)を付けて取り扱います。あなたと研究用の番号を結びつけるために匿名化を行った対応表は、参加施設毎に個人情報の管理者が、厳重な管理を行います。このようにすることによって、この臨床研究の情報は誰のものか分からない状態で研究に用いられます。この臨床研究の結果は、学会発表や論文での報告、特許などに使用しますが、あなたご自身のプライバシーに関する秘密は全て厳守します。氏名などの個人を特定する情報は、報告に当たって一切使用しません。

この臨床研究で得られた試料は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、この臨床研究の研究総括者の、九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 赤司 浩一の責任の下、5年間、九州大学病院遺伝子・細胞療法部で保存した後、研究用の番号等を消去し医療廃棄物として廃棄します。この臨床研究で得られた情報は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、この臨床研究の研究総括者の、九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 赤司 浩一の責任の下、10年間、九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科で保存した後、復元ができないように研究用の番号等を消去し廃棄します。

提供していただいた試料や情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、あなたの同意がいただけるならば、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも2次利用させていただきたいと考えております。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理委員会において審査し、承認された後に行います。またこの臨床研究で得られた試料や情報は、倫理審査委員会の許可のもと、国内外を問わず共同研究のために、JSC T 研究会参加施設以外の研究機関や、民間企業(例えば製薬会社など)に提供される可能性があります。いずれの場合においても、すべての試料や情報は匿名化しており、あなたを特定するような個人情報(氏名、生年月日、住所、病院の患者番号など)を共有することはありません。また、あなたの試料や情報を提供する見返りに、研究者が利益を得ることはありません。

この臨床研究が正しく行われているかどうかを確認するために、予め指名を受けたモニタリング担当者、監査担当者、認定臨床研究審査委員会、厚生労働省等が、あなたの診療記録(カルテなど)を閲覧することがあります。これらの担当者は、法律上の秘密を守る義務があり、あなたのプライバシーに関わる情報(住所・氏名・電話番号)が外部に漏れる心配はありません。なお、同意文書に署名することによりこれらの閲覧についてご了承いただいたことになります。

がん細胞や正常細胞から得られた遺伝子の情報を、多くの研究者と共有することによって、新しい治療法の開発が飛躍的に加速します。このような観点から、将来あなたの臨床情報や試料から得られた遺伝子情報を、個人の特定につながらないかたちで、日本の国立高度専門医療研究センターが管理するナショナルセンター・バイオバンク・ネットワーク(NCBN)や、米国の国立衛生研究所(NIH: National Institute of Health)が管理するデータベースなどの、国内外の6つの公的データベースに登録する可能性があります。この

ような公的データベースは、日本全国もしくは世界中の検体から得られた遺伝子情報、臨床情報を蓄積し、インターネットを介して世界中の研究者に情報の一部を無償で公開しています。

17. この臨床研究の資金と利益相反について

17.1. この臨床研究の資金

この臨床研究は、九州大学とヤンセンファーマ株式会社との間で「医師主導臨床研究に関する契約」を結んで実施されます。この臨床研究に関する必要な費用は、契約にもとづき、ヤンセンファーマ株式会社から出資された研究費でまかなわれます。

この臨床研究では、ヤンセンファーマ株式会社が製造・販売する製剤(ダラツムマブ：商品名：ダラザレックス／ダラキューロ)を用いて行なわれますが、ヤンセンファーマ株式会社はデータの収集・解析には全く関わらないため、このことが研究結果に影響を与える状況にはなく、この臨床研究実施の透明性や結果の信頼性が損なわれることはありません。

17.2. この臨床研究の利益相反管理

当院では、より優れた医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。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。現代社会では医学試験の発展にとって、企業との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学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、臨床研究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」—患者さんの利益と試験者や企業の利益が相反(衝突)している状態—と呼びます。

こうした問題をふまえ、この臨床研究に係る利益相反管理基準及び利益相反管理計画は、「臨床研究法における利益相反管理ガイダンス」(平成 30 年 3 月 2 日医政発 0302 第 1 号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知)に従って策定されました。これらの様式に記載される事項に照らして、認定臨床研究審査委員会で承認のうえ、この臨床研究は適切に実施されています。また、この臨床研究の研究代表医師、研究責任医師と研究分担医師、統計解析担当責任者、及びこの研究の研究計画書に記載されている者であって、当該臨床研究を実施することによって利益を得ることが明白な者は、事前に利益相反管理基準および利益相反管理を作成し、認定臨床研究審査委員会で審査・承認を受けております。

17.3. 研究代表医師の利益相反管理

研究代表医師である九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 宮本 敏浩は、この臨床研究に用いるダラツムマブ製剤を製造販売しているヤンセンファーマ株式会社より、年間 100 万円以上の講演料を受け取っていることを、所属機関の管理者が事実確認を行い、利益相反管理計画を作成し認定臨床研究審査委員会で審査・承認を受けています。

17.4. 研究責任医師・研究分担医師等の利益相反管理

研究責任医師・研究分担医師・研究総括者・統計解析担当責任者は、この臨床研究で申告すべき利益相反関係の有無を、所属機関の管理者が事実確認を行い、利益相反管理計画を作成し認定臨床研究審査委員会で審査・承認を受けています。

以下が、この臨床研究の開始時点の利益相反状況となります。

- 京都府立医科大学附属病院 血液内科の研究責任医師である黒田 純也は、本研究に用いるダラツムマブ製剤を製造販売しているヤンセンファーマ株式会社より、年間 100 万円以上の講演料を、本研究に用いるプレリキサホル製剤を製造販売しているサノフィ株式会社より、年間 100 万円以上の講演料を受け取っています。
- 近畿大学病院 血液内科の研究責任医師である松村到は、この臨床研究に用いるカルフィルゾミブ製剤を製造販売している小野薬品工業株式会社より、年間 200 万円以上の奨学寄附を血液内科学講座に、この臨床研究に用いるフィルグラスチム製剤を製造販売している協和キリン株式会社より、年間 200 万円以上の奨学寄附を血液内科学講座に、この臨床研究に用いるレノグラスチム製剤を製造販売している中外製薬株式会社より、年間 200 万円以上の奨学寄附を血液内科学講座に受けています。
- 金沢大学附属病院 血液内科の研究責任医師である高松博幸は、本研究に用いるダラツムマブ製剤を製造販売しているヤンセンファーマ株式会社より、年間 100 万円以上の講演料を受け取っています。
- 原三信病院 血液内科の研究責任医師である上村智彦は、本研究に用いるダラツムマブ製剤を製造販売しているヤンセンファーマ株式会社より、年間 100 万円以上の講演料を受け取っています。
- 久留米大学病院 血液・腫瘍内科の研究責任医師である長藤宏司は、この臨床研究に用いるフィルグラスチム製剤を製造販売している協和キリン株式会社より、年間 200 万円以上の奨学寄附を血液・腫瘍内科学講座に受けています。

17.7. この臨床研究開始後の利益相反管理

上記の研究代表医師、研究責任医師・研究分担医師等の利益相反管理は、この臨床研究開始時点の利益相反状況をお示ししております。この臨床研究開始後に利益相反状況の変化があれば、別添「JSCT MM20 臨床研究 各年度の利益相反申告者の利益相反管理」を作成しお知らせします。

18. 特許権等について

この臨床研究の結果として特許権や知的財産権などが生じる可能性があります、その権利は共同研究機関および研究遂行者などに属し、あなたには属しません。また、その特許権などを元にして経済的利益が生じる可能性があります、これについてもあなたには権利はありません。

19. お守りいただきたいこと

この臨床研究への参加に同意していただいた後は、担当医師の指示に従って下さい。担当医師が処方する薬以外の薬の服用は避けて下さい。やむを得ず、他の薬を使用する場合には、事前に必ず担当医師に相談して下さい。

他の医師の治療を受けている場合には、必ず担当医師に伝えて下さい。いつもと違って何か変わった症状に気づいた場合は、必ず担当医師に伝えて下さい。

20. その他特記事項

ヤンセンファーマ株式会社には「医師主導臨床研究に関する契約」に基づき、この臨床研究でのダラツムマブとの関連があると思われる重大な副作用、この臨床研究でのダラツムマブ最終投与日から 5 年以内の二次発がん、この臨床研究でのダラツムマブ最終投与日から 30 日以内にあなたの妊娠またはあなたのパートナーの妊娠が疑われる場合は、あなたの個人情報を含まないようにして、研究代表医師が発生情報を報告いたします。

21. この臨床研究を担当する医師および健康被害が発生した場合の連絡先

(相談窓口)

この臨床研究のことで何か分からないことや心配なことがあった場合、あなたに健康被害が発生した場合、この臨床研究への参加の意思を撤回される場合には、いつでもここに記載されている医師にご連絡下さい。

担当診療科 : 血液・膠原病内科

研究責任医師 : 松村 到

研究分担医師 : 芹澤 憲太郎

問い合わせ先 : 近畿大学病院 血液・膠原病内科

E-mail :

連絡先電話番号 : 072-366-0221

22. この臨床研究の実施体制

この臨床研究は、JSCT 研究会(代表幹事 唐津東松浦医師会医療センター 院長 原田実根)に属する施設が参加して組織が構成されており、当院も参加しています。

22.1. 研究代表医師

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 宮本 敏浩
〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1
TEL：092-642-5229 FAX：092-642-5315

22.2. 研究事務局

医療法人 原三信病院 血液内科 上村 智彦
〒812-0033 福岡市博多区大博町 1-8
TEL:092-291-3434 FAX:092-291-3266

22.3. データセンター

MM20 データセンター データマネージャー 河野 豊廣
〒186-0004 国立市中 1-8-33 小笠原ビル 2 階北
TEL：042-505-4691、FAX：0800-800-4855

22.4. 共同研究実施医療機関および研究責任医師

この臨床研究に参加している医療機関は別添の「JSCT MM20 臨床研究 共同研究実施医療機関および研究責任医師一覧」をご覧ください。また、この臨床研究に参加している医療機関は、JSCT ホームページの臨床研究内容のページにも掲載しております。(JSCT ホームページの URL https://hp-jsct.jp/study_lists.html)

同意書

近畿大学病院 病院長 殿

私は「未治療多発性骨髄腫に対するダラツムマブ、レナリドミドおよびデキサメサゾン療法に治療奏効で層別化する地固め療法を用いた自家末梢血幹細胞移植の有効性と安全性を確認する第Ⅱ相臨床試験- JSCT MM20 -」の臨床研究について、以下の説明を受けました。

(□の中にご自分でチェックしてください)

- | | |
|---|--|
| ☐ 臨床研究について | ☐ あなたの研究治療を中止する場合について |
| ☐ あなたの病気について | ☐ この臨床研究に関する情報の入手および閲覧について |
| ☐ あなたの病気に対する治療法について | ☐ 公開データベース登録について |
| ☐ この臨床研究の目的、背景、意義 | ☐ 個人情報保護、試料・情報の保管及び廃棄の方法と試料・情報の二次利用について |
| ☐ この臨床研究で使用する薬剤について | ☐ この臨床研究の資金と利益相反について |
| ☐ この臨床研究の方法 | ☐ 特許権等について |
| ☐ この臨床研究での遺伝子検査の内容 | ☐ お守りいただきたいこと |
| ☐ 経済的な負担あるいは謝礼について | ☐ その他特記事項について |
| ☐ この臨床研究による利益と起こるかもしれない副作用および不利益 | ☐ この臨床研究を担当する医師および健康被害が発生した場合の連絡先(相談窓口) |
| ☐ 健康被害が発生した場合について | ☐ この臨床研究の実施体制 |
| ☐ この臨床研究に参加しない場合の治療法について | (□の中にご自分でチェックしてください) |
| ☐ この臨床研究への参加とその撤回について | |

- 上記に関する説明を十分理解した上で、この臨床研究に参加することに同意します。
□はい □いいえ
- この臨床研究の研究者、診療を担当する医師が、提供した検体から得られた情報に関して、将来私に開示することを希望します。
□はい □いいえ
- この臨床研究で「2 次的所見」が明らかになった場合、担当医師があなたやあなたの家族にとって、その結果を知ることが有益であると判断した「2 次的所見」の開示を希望します。
□はい □いいえ
- 上記に関する説明を十分に理解した上で、提供する試料、情報がこの臨床研究終了後も保存され、将来新たに計画・実施される医学研究(ヒトゲノム・遺伝子解析研究を含む)に、倫理審査委員会の新たな承認の後に、使用されることに同意します。 □はい □いいえ

同意年月日 年 月 日

ご署名 (年齢 才)

(〒) 住所:

※同意書の記入は、鉛筆書きではなく、ボールペン、万年筆等で記入してください。
※修正する場合は、二重線で消し、試料提供者本人又は代諾者の署名をお願いします。

上記の研究について私が説明をしました。

説明年月日 年 月 日 同意取得医師 職・氏名

同意書

近畿大学病院 病院長 殿

私は「未治療多発性骨髄腫に対するダラツムマブ、レナリドミドおよびデキサメサゾン療法に治療奏効で層別化する地固め療法を用いた自家末梢血幹細胞移植の有効性と安全性を確認する第Ⅱ相臨床試験- JSCT MM20 -」の臨床研究について、以下の説明を受けました。

(□の中にご自分でチェックしてください)

- | | |
|---|--|
| ☐ 臨床研究について | ☐ あなたの研究治療を中止する場合について |
| ☐ あなたの病気について | ☐ この臨床研究に関する情報の入手および閲覧について |
| ☐ あなたの病気に対する治療法について | ☐ 公開データベース登録について |
| ☐ この臨床研究の目的、背景、意義 | ☐ 個人情報保護、試料・情報の保管及び廃棄の方法と試料・情報の二次利用について |
| ☐ この臨床研究で使用する薬剤について | ☐ この臨床研究の資金と利益相反について |
| ☐ この臨床研究の方法 | ☐ 特許権等について |
| ☐ この臨床研究での遺伝子検査の内容 | ☐ お守りいただきたいこと |
| ☐ 経済的な負担あるいは謝礼について | ☐ その他特記事項について |
| ☐ この臨床研究による利益と起こるかもしれない副作用および不利益 | ☐ この臨床研究を担当する医師および健康被害が発生した場合の連絡先(相談窓口) |
| ☐ 健康被害が発生した場合について | ☐ この臨床研究の実施体制 |
| ☐ この臨床研究に参加しない場合の治療法について | (□の中にご自分でチェックしてください) |
| ☐ この臨床研究への参加とその撤回について | |

- 上記に関する説明を十分理解した上で、この臨床研究に参加することに同意します。
□はい □いいえ
- この臨床研究の研究者、診療を担当する医師が、提供した検体から得られた情報に関して、将来私に開示することを希望します。
□はい □いいえ
- この臨床研究で「2 次的所見」が明らかになった場合、担当医師があなたやあなたの家族にとって、その結果を知ることが有益であると判断した「2 次的所見」の開示を希望します。
□はい □いいえ
- 上記に関する説明を十分に理解した上で、提供する試料、情報がこの臨床研究終了後も保存され、将来新たに計画・実施される医学研究(ヒトゲノム・遺伝子解析研究を含む)に、倫理審査委員会の新たな承認の後に、使用されることに同意します。 □はい □いいえ

同意年月日 年 月 日

ご署名 (年齢 才)

(〒) 住所:

※同意書の記入は、鉛筆書きではなく、ボールペン、万年筆等で記入してください。
※修正する場合は、二重線で消し、試料提供者本人又は代諾者の署名をお願いします。

上記の研究について私が説明をしました。

説明年月日 年 月 日 同意取得医師 職・氏名

同意取消依頼書

近畿大学病院 病院長 殿

私は「未治療多発性骨髄腫に対するダラツムマブ、レナリドミドおよびデキサメサゾン療法に治療奏効で層別化する地固め療法を用いた自家末梢血幹細胞移植の有効性と安全性を確認する第Ⅱ相臨床試験- JSCT MM20 -」の臨床研究への協力の同意を取消し、試料(核酸)、情報の使用および保存について以下のように中止したいので通知いたします。

下記の該当する項目の()の中に○印をつけ、署名した後、主治医に渡してください。

1. () この臨床研究の治療を中止する。
2. () 試料を遺伝子解析に使用することを中止する。
3. () 試料の遺伝子解析での使用、及び情報(解析データ等)の保存を中止する。

年 月 日

試料または情報の提供者氏名： _____

(〒) _____ 住所： _____

同意取消依頼者氏名： _____ 印 _____ (続柄 _____)

住所： _____

電話： _____

- ※ この同意取消しの依頼ができる方は、「本人」「代諾者」等のご家族でありますので続柄についてはこのいずれかを記入してください。
- ※ すでに研究結果が論文などで公表されていた時には、完全に廃棄することができない場合があることをご留意ください。