

「説明と同意」文書

－国際免疫寛容導入療法研究への参加について－

患者さんのご両親様へ

1. 本研究への参加をお願いする理由

あなたのお子さんは重症血友病 A で、これまで血液凝固第Ⅷ因子(血漿由来またはリコンビナント)製剤による補充療法を行ってきましたが、最近、第Ⅷ因子の働きを阻害する抗体(インヒビター)が体内に生じたため、通常の療法では止血管理が難しくなっています。体内に多量のインヒビターが生じると自然出血を起こし易いばかりでなく、場合によっては生命を脅かす状況になることもあり、なるべく早く治療を行う必要があります。また、お子さんは、年齢が 7 歳以下で、インヒビター発生後 24 ヶ月以内であり、過去に認められたインヒビター値が基準範囲内(5－200 ベセスダ単位)にあることなど、本研究の対象患者として必要な全ての条件を満たしています。

2. インヒビター症例の治療法

重症または中等症の血友病 A のお子さんの約 30%にインヒビターが発生するとされています。インヒビターをもつ患者さんには、止血のために「バイパス止血療法」等の様々な治療法が用いられていますが、十分な止血管理の得られないことがあり、しばしば合併症をもたらします。

インヒビターは、お子さんの体が補充療法で用いた第Ⅷ因子を異物とみなしたために生じたものです。「免疫寛容導入(ITI)療法」は大量の第Ⅷ因子を長期間継続して投与することによって免疫系が第Ⅷ因子を異物として認識しなくなる状態(免疫寛容)にしてインヒビターを消失させ、再びこれまでと同じように第Ⅷ因子製剤によって止血管理できるようにする治療法のことです。ITI 療法によってインヒビターを除去するためには長期間を要しますが、現在では、インヒビター症例の治療法として最良であると考えられています。しかしながら、日本では現行の薬事法上の効能・効果や健康保険制度の下での様々な制約から、広く実施されているとは言えません。

3. 研究の目的

ITI 療法に関する国際研究は、国際血栓止血学会の後援を得て、英国を中心に日本、米国、カナダ、オーストラリア、欧州諸国など世界 15 ヶ国において、2000 年秋から行われています。インヒビターをもつ重症血友病 A のお子さん 150 人を対象に行う予定です。ITI 療法は、世界的に体重 1kg あたり 50－200 単位の第Ⅷ因子を週 3 回ないし毎日投与する治療法が行われて来っていますが、必ずしも適正な第Ⅷ因子の投与量や投与回数、投与期間に

については分かっていません。この研究の目的は、「体重 1kg あたり 50 単位の第Ⅷ因子を週 3 回投与する治療法(低用量法)」と「体重 1kg あたり 200 単位を毎日投与する治療法(高用量法)」を比較することです。二つの治療法の有効性、治療成功までに必要な期間、合併症の有無、インヒビター再発率、費用などについて検討します。現在、どちらの治療法が優れているかは分かっていません。

4. 治療の内容

あなたのお子さんの現在のインヒビター値が規定値(10 ベセスダ単位/ml) 以上の場合、直ちには ITI 療法を開始することはできません。バイパス止血療法によって止血管理を行い、インヒビター値が規定値未満に低下するまで経過を観察し、その後 ITI 療法を開始します。インヒビター発生以来 24 ヶ月以内にインヒビター値が規定値未満にならない場合はこの研究の対象外になります。

あなたのお子さんの現在のインヒビター値が規定値未満であることを確認した後、次のどちらかの治療法を無作為に選択して実施します。

- 1) 低用量による治療: 体重 1kg あたり 50 単位の第Ⅷ因子を週 3 回投与。
- 2) 高用量による治療: 体重 1kg あたり 200 単位の第Ⅷ因子を毎日投与。

この研究では、実施した治療法が有効でないとみなされない限り、インヒビターが消失するまで最長 2 年 9 ヶ月間(平均 1〜2 年)継続して行います。その間、所定のスケジュールにしたがって定期的に血液検査を行い、第Ⅷ因子やインヒビター量を測定して免疫寛容の状態を把握します。また、免疫寛容が得られてインヒビターが消失した後も、引き続いて 1 年間、週 3 回の予防投与を行いながら、インヒビター再発の有無について継続して調査します。

どちらの治療法を行うかについては国際研究センターのコンピュータにより無作為に決める方式を採用しており、特定の医師や看護師または患者さんが自由に決めることはできません。なお、この治療には日本赤十字社や各製薬会社の協力によって無償提供される第Ⅷ因子製剤「クロスエイト M」(日本赤十字社)、「コージネイト FS 又はコージネイト FS バイオセット」(バイエル薬品)、「コンファクト F」(化血研)、「アドベイト」(バクスター)をプロトコールに従って主治医の判断により用います。また、登録・管理費用も各社が負担します。

高用量による治療の場合、静脈注射が困難な患者さんでは中心静脈カテーテルを設置するための手術が必要な場合もあります。

インヒビターが消失したことを確認するため、第Ⅷ因子の回収率や生体内半減期の検査が必要となります。特に半減期の検査は ITI 療法の成功を最終的に判断する上で重要な検査で、この場合、5〜6 回の血液検査が必要となることから入院をお願いすることもあります。

5. 治療によって得られる利益

この治療により免疫寛容状態が得られインヒビターが消失した場合、出血の治療や予防のためにこれまでと同様に第Ⅷ因子製剤による止血管理ができるようになります。この治療により必ずしも免疫寛容状態が得られるとは限りませんが、その場合でも、この研究から得られるインヒビター治療に関する貴重な知識は同じ病気に苦しむ他のお子さんを助けることに

なります。

6. 治療に伴う危険性

第Ⅷ因子を静脈内に投与する際や血液検査のために採血する際、注射針を刺した箇所に出血や軽度の痛みを生じる場合があります。

静脈への投与や採血が困難なお子さんの場合、特に高用量による ITI 療法では、中心静脈からの投与や採血を行うために特殊な器具(中心静脈カテーテル)を埋め込む簡単な手術を行う必要が生じる場合があります。中心静脈カテーテルを用いて投与や採血を行う場合は、針刺しによる不快感は減ります。中心静脈カテーテルを用いるべきか否かの判断は研究責任医師が行いますが、この装置を埋め込む手術では出血や麻酔に伴う一般的な危険性があります。また、中心静脈カテーテルを用いて治療する場合、感染症に罹患し、抗生物質の投与などの措置が必要になることがあります。

7. 他の治療法の有無

研究に参加しないこともできます。また、この研究に参加せずに、ある限られた範囲内で ITI 療法(低用量法)による治療を受けることも不可能ではありません。バイパス止血療法を選択することもできますが、この療法では通常インヒビターを消失させることはできません。

8. 秘密の保持

この研究に参加した患者さんに関する全ての情報の管理は研究番号とイニシャルによる電子カルテで行われ、秘密は厳密に守られます。

9. 損害の賠償

あなたが、この研究に参加して受けた健康被害については、研究責任及び分担医師が中心となり可能な限り治療を行います。また、研究責任及び分担医師の過失が認められる場合は、賠償されます。しかし、あなたがこの臨床試験実施計画書や研究責任及び分担医師の指示を守らない場合には、あなたが受けた健康被害については、何ら賠償されません。

10. 質問の自由

研究責任医師はこの研究についてご説明しましたが、今後、何か疑問に思うことがあればいつでも遠慮なくご質問下さい。

11. 研究参加および中止の自由

この研究への参加は自発的なものであり、いつでも参加の意思を撤回し、参加を中止することもできます。研究に参加しないために不利益をこうむることはありませんし、その後の治療についても何ら影響はありません。

12. 施設内審査委員会による承認

この研究は施設内審査委員会()により審査され承認されています。

13. 研究に関連する情報の伝達

研究責任医師は、この研究を継続して行うことについてのあなたの意思に影響を与えるような新しい情報を入手した場合は速やかにお知らせします。

この研究への参加に際して、参加をお願いする理由、インヒビター症例の治療法、研究の目的、治療の内容、治療によって得られる利益、治療に伴う危険性、他の治療法の有無、秘密の保持、損害の補償、質問の自由、研究参加および中止の自由、施設内審査委員会による承認、研究に関連する情報の伝達などについて、文書によって説明しました。

平成 年 月 日

所 属: _____

研究責任医師: _____

立 会 い 人 : _____

私は、私の子供の病気の治療法に関する研究について説明を受け、充分理解し、この研究に参加させることに同意しました。

平成 年 月 日

患 者 : _____

代理人: _____

(患者との続柄:)