

試験計画書:

免疫寛容導入療法に関する国際的無作為化比較対照試験

**International Randomised Controlled Trial of Immune Tolerance Induction
【第2版】**

主な研究者:

CRM Hay, EP Mauser-Bunschoten, DM DiMichele

国際ITI研究グループ:

T Abshire, G Auerswald, HM van den Berg, N Ewing, A Glomstein, A Gringeri,
L Teague, N Haya, WK Hoots, J Ingerslev, G Kenet, T Kisker,
C Male, PM Mannucci, C Negrier, P Ockleford, K Peerlinck, P Petrini,
G Rivard, B Saxon, E Santagostino, M Siimes, C van Geet, and A Yoshioka

後援 : 国際血栓止血学会第Ⅷ及び第Ⅸ因子標準化委員会
北米血友病研究会 (The North American Haemophilia Research Society)

CRMH/Protocols/Word97. 22/11/2002:

第2版改訂 01/09/2005

第2版再改訂 26/01/2006

Website: www.itistudy.com

目 次

主な研究者	3
背 景.....	4
参考文献	8
研究目的と研究上の仮説	9
試験デザインの概要	9
患者の選択基準／除外基準	11
研究組織.....	11
研究方法	13
説明と同意，患者登録，無作為割付	13
無作為割付前の治療	14
免疫寛容導入療法（IT I）	14
第Ⅷ因子製剤の種類	15
試験期間に発生した出血の治療	15
IT I 療法の中断.....	16
インヒビター消失の確認方法.....	16
漸減療法と予防的投与	16
インヒビター再発の確認.....	17
試験の終了	19
治療成功，治療失敗，部分成功の定義	20
試験の中止	21
記録の保存	21
測定	22
試験前のモニタリング	22
試験期間中のモニタリング	22
無作為割付前.....	22
無作為割付後.....	22
インヒビターの測定	23
第Ⅷ因子回収率の測定	23
第Ⅷ因子半減期の測定	24

統計解析, 検出力およびデータの見直し	25
主な解析項目	26
運営委員会	27
データ安全性モニタリング委員会	27
公表に関する方針	27
補遺 1: 患者に対する説明文書の例	29
補遺 2: ヘルシンキ宣言	38
補遺 3: 主な研究者、研究コーディネーターおよびデータ安全性モニタリング委員一覧	42
補遺 4(A): 試験のフローチャート	45
補遺 4(B): インヒビター再発確認のフローチャート	47
補遺 5: 重篤な有害事象のモニタリング用テンプレート	49
補遺 6: データ安全性モニタリング委員会のプロトコール	51
補遺 7: 検体の取扱い方	54

主な研究者

Manchester CRM Hay
University of Manchester Dept of Haematology,
Manchester Royal Infirmary,
Oxford Road, Manchester, M13 9WL, United Kingdom.
Phone (+44) 161 276 4727/4812.
Fax (+44) 161 276 4814
E-mail: CHAY@fs3.scg.man.ac.uk Web: www.itistudy.com

New York DM DiMichele
Regional Hemophilia Diagnostic and Treatment Center,
The New York Presbyterian Hospital-Weill Cornell Center,
525 East 68th Street, Room P695,
New York, New York 10021, USA
Phone (212) 764-3418 Fax (212) 764-8986
E-mail: dmdimich@med.cornell.edu

Utrecht EP Mauser-Bunschoten
Van Creveldkliniek,
Academisch Ziekenhuis Utrecht,
Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, Netherlands.
Phone 030-2508450 Fax 030-2505438
E-mail: E.MauserBunschoten@umcutrecht.nl

背 景

免疫寛容導入療法 (ITI) の治療対象として選択された重症血友病A患者の70%以上で第Ⅷ因子インヒビターが消失したとされている (Mairianiら 1994年, Kreutzら 1995年, Mauser-Bunschotenら 1995年, Brackmannら 1996年, DiMicheleら 1997年)。ITI療法が成功すると、第Ⅷ因子の血中濃度半減期は正常化し、患者のQOLもほぼ正常化するため、治療費は著しく軽減できる。

第Ⅷ因子ならびに第Ⅸ因子インヒビターに関する我々の知識は、主として、血友病治療センターが単独で実施した様々な異なった種類の第Ⅷ因子製剤を用いた治療法による非比較対照試験から得られた成績および3種の後方視的研究の結果によるものである。この研究には、国際免疫寛容療法登録 (IITR, Marianiら 1994年, 訳註: 以下「国際登録」と略)、北米免疫寛容療法登録 (NAITR, DiMicheleら 1997年 訳註: 以下「北米登録」と略) およびドイツ免疫寛容療法登録 (GITR, Lenkら 1998年) が含まれるが、これらの研究では、治療成功に影響する因子およびITI療法を行なう対象として適切な患者の選択に関しての意見は一致している。現在用いられている様々なITI療法について行なわれた比較対照試験はなく、最適な治療法についての意見も一致していない。ITI療法の成功に影響する因子および現在用いられている様々な治療法の相対的メリットに関し、以下に述べる。

ITI療法の治療結果に影響する因子

ITI 療法が成功するために最も重要な因子は、ITI療法開始時のインヒビター値である。開始時のインヒビター値は、治療の結果と免疫寛容を得るまでに必要な期間の両方に影響を及ぼす。

北米登録と国際登録では共に、治療開始時のインヒビター値 10BU/mL 未満と治療の成功は有意に相関していた (Mariani ら 1994 年, $p=0.004$, DiMichele ら 1999 年, 2000 年, $p=0.001$)。ITI療法開始時のインヒビター値が 10BU/mL 未満の患者では治療成功率は85%, 治療に成功する迄の期間は 11 ヶ月であったが、インヒビター値が 10BU/mL を超える患者では治療成功率は33%, 治療に成功する迄の期間は15ヶ月であった。その他の多くの研究も、ITI療法を開始する時のインヒビター値と治療成功率、治療成功迄の期間に関しては同様な関係にあることが示されている (Mauser-Bunschoten ら 1996 年, Kreuz ら 1995 年)。

ITI療法を開始するまでの過去のインヒビター最高値が低い場合には、ITI 療法の成功率は高いと言われてきたが、ITI療法を開始する時のインヒビター値に比べると、過去のインヒビター値と治療成功率との関係はかなり低い (Mariani ら 1994 年, DiMichele ら 1997 年)。ITI療法開始時のインヒビター値が 500BU/mL を超える極めて高値の場合には、ITI療法に対する反応性は良くない (Mariani ら 1994 年, Kreuz ら 1995 年, Mauser-Bunschoten ら 1995 年, DiMichele ら 1997 年)。

インヒビターを検出した後は出来るだけ早くITI療法を開始すべきであると、これまで広く信じられてきたが、これについては確固とした科学的な根拠はない。インヒビターが検出されてから ITI 療法を開始するまでの期間が短い場合には治療が成功し易いと予想されている (Marianirら 1994 年, Kreuz ら 1995 年) が, 他の研究者は否定している (Mauser-Bunschoten ら 1995 年, DiMichele ら 1999 年, 2000 年)。現在臨床的に行なわれているように, インヒビターの存在が確認された直後に ITI 療法を開始した場合には, 第Ⅷ因子を用いる治療により免疫系が刺激されてインヒビター値が上昇している時に, ITI 療法を開始することもあり得る。このような場合には, ITI 療法に対し反応が良好でないインヒビター値が 10BU/mL を超えることが多い。インヒビター値が 10BU/mL 未満に低下するまで意識的に ITI 療法の開始を遅らせて, ITI 療法の成功の可能性を高めるべきである。確立してはいないが, インヒビター値が 5BU/mL 未満になるまで ITI 療法の開始を待つことにより, 有効性がさらに良くなったことについての幾つかの証拠がある (Mauser-Bunschoten ら 1995 年, DiMichele ら 2000 年)。バイパス療法 (できれば活性化第Ⅶ因子製剤) による オンデマンド止血療法を用い, 第Ⅷ因子製剤の投与を避けることにより, ITI 療法が成功している。意識的, または患者の置かれた環境により, インヒビター値が 10BU/mL 未満になるまで ITI 療法の開始を遅らせたコホート研究の結果は, 注目に値する成功を収めている (Mauser-Bunschoten ら 1995 年, Smith ら 1999 年, Rocino ら 2000 年)。使用した第Ⅷ因子製剤の種類や投与量は多様であったが, 成功率は 88~100% であったと報告されている。

第Ⅷ因子投与量の治療成功率に及ぼす影響についての意見は一致していない。国際登録では, 投与量の多い方が成績は有意に優れ, 特に ITI 療法開始時のインヒビター値が 10BU/mL を超える患者では, 投与量の多い方が成功率は高いことが示唆されている (Mariani ら 1994 年)。一方, 北米登録及びドイツ登録では, 第Ⅷ因子の用量と成功率の関係を証明することはできなかった (DiMichele ら 1999 年と 2000 年, Lenk ら 1999 年)。Kroner (1999 年) による ITI 登録についてのメタアナリシスの報告は, ITI 療法開始時のインヒビター値が 10BU/mL 未満で過去のインヒビター値が 50~200BU/mL であった患者では, 治療成功率と第Ⅷ因子の投与量間に関連性がないことを示している。さらに, ITI 療法を開始する以前に, 最高値が 177BU/mL 以上であったインヒビターを 10BU/mL 未満に低下させてから, Van Creveld の低用量方式を開始したコホート研究では, 治療成功率は 88% であった (Mauser-Bunschoten ら 1995 年)。実際は, これらの患者のインヒビター値は, ITI 療法を開始する以前に 5BU/mL 未満に低下していた。この結果は, 高用量の第Ⅷ因子製剤による治療法, ただし ITI 療法を開始する前にインヒビター値を 10BU/mL 未満に低下させる治療法について, Smith (1999 年) および Rocino (2000 年) が報告した結果と同様であった。このことから, ITI 療法を開始する迄にインヒビター値を 10BU/mL 未満に低下させる (できるだけ低くする) ことができるならば, ITI 療法の結果は使用する第Ⅷ因子の量とは関係が無いものと考えられている。

短期間にインヒビターを形成した幼少の患者では、免疫寛容は容易に導入される可能性がある (Mariani ら 1994 年, Mauser-Bunschoten ら 1995 年, Kreuz ら 1995 年) が、これについては DiMichele は異論を唱えている (1999 年と 2000 年)。

ITI 療法では、どの種類の第Ⅷ因子が適するか、どの銘柄が良いかに関する確信できるデータは無い。中程度に精製した第Ⅷ因子を用いると、より容易に寛容を獲得できることを Kreuz は示唆しているが、このデータは決定的なものではなく、6例の患者における非比較対照試験に基づくものである (Kreuz ら 1996 年)。また、他の研究者は、高純度または遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤を用いて、同様に成功したことを報告している (Smith ら 1999 年, Rocino ら 2000 年)。

多くの低値のインヒビターは、ITI 療法を行なわなくても自然に消失するが、難治性のインヒビターが低値で存在している可能性もある。

免疫寛容導入方法

寛容を得る迄に数ヶ月間、抵抗性の場合には2年以上、第Ⅷ因子または第Ⅸ因子を継続的に投与して免疫寛容を導入する。大部分の患者では6～9ヶ月以内に免疫寛容となるが、1年あるいは2年以上を要する患者もある。国際登録データベースは、寛容となった全ての患者の95%は、30ヶ月以内に寛容に達したことを示唆している (Mariani ら 1994年)。

寛容獲得のために使用される第Ⅷ因子の投与量は極めて多様である。Van Creveld方式では、25IU/kgの低用量の第Ⅷ因子を週に3回用いる (Mauser-Bunschoten 1995年)。その他の治療法では、Bonn方式では100IU/kgの第Ⅷ因子を1日2回用いる (Brackmann ら 1996年)。初めて公表された国際登録データの解析結果によれば、一日投与量が約100IU/kgのITI療法は幅広く行なわれ、治療に成功している。高用量による治療法を行なう際は、中心静脈カテーテルの挿入が必要となる場合もあるが、低用量による治療法を行なう際は、通常、中心静脈カテーテルは使用せず、末梢静脈からの投与が行なわれる。

治療結果と免疫寛容となるまでの期間の両方に悪影響を与える可能性があるので、可能な限り、ITI療法の中断や、ITI療法中の感染症は発現させるべきでない (Kreuz ら 1995年, Brackmann ら 1996年, Lenk ら 1999年)。治療の途中で感染症の発生した場合には、多くの場合、免疫系が非特異的に刺激され、インヒビター値は上昇する。このリスクは中心静脈カテーテルを使用するITI療法の最大の欠点であり、Brackmannと彼の率いるグループは、中心静脈カテーテルを使用しない集中的な (intensive) なITI療法を試みている。

北米では、免疫寛容が証明されると直ちに ITI 療法は中止され、第Ⅷ因子による予防投与が開始される (DiMichele ら 1998 年) が、欧州では、免疫寛容となった後も、通常、数ヶ月間 ITI 療法を継

続し、正常な予防投与が出来るようになるまで3ヶ月以上をかけて第Ⅷ因子の投与量を漸減する方法が行なわれている(Mariani ら 1994 年, Kreuz ら 1995 年, Brackmann ら 1996 年, Lenk ら 1999 年)。漸減療法はその価値が証明されてなく、寛容獲得後に ITI 療法を突然中止しても、あるいは投与量を漸減しても、再発率は極めて低いことが報告されている(DiMichele ら 2000 年)。最適な免疫寛容導入法についての意見は一致していない。高用量による治療方式を用いた場合には、免疫寛容はより早く達成できるようであるが、最終的な成功率が低用量方式に比べてより優れているかは明らかではない。低用量による治療方式は、中心静脈カテーテルを使用しないため、高用量による治療方式よりも速やかに投与できると思われる。これら問題点に関しては、無作為化臨床試験により、明らかにされられると思われる。研究に参加できる患者数は限られており、研究を成功させるためには国際協力が必要である。

参考文献

- 1) Mauser-Bunschoten EP et al. Low-dose immune tolerance induction in haemophilia A patients with inhibitors. *Blood* 1995; 86: 983-988.
- 2) Nilsson IM et al. Induction of immune tolerance in patients with haemophilia and antibodies to factor VIII by combined treatment with intravenous IgG, cyclophosphamide and factor VIII. *New Eng J Med* 1988; 318: 947-950.
- 3) Brackmann HH et al. Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors—twenty years of the Bonn Protocol. *Vox Sang* 1996; 70(suppl1) :30-35.
- 4) Kreuz W et al. Immune Tolerance therapy in paediatric haemophiliacs with factor VIII inhibitors. 14 years follow-up *Haemophilia* 1995; 1: 24-32.
- 5) Mariani G et al. Immune tolerance in haemophilia : principal results from the international registry. *Tromb and Haemost* 1994; 72(1): 155-158.
- 6) Mariani G et al. International immune tolerance registry, 1997 update. *Vox Sang* 1999 ; 77(suppl 1) : 25-27.
- 7) DiMichele DM et al. Analysis of the North American Immune Tolerance Registry(1993-1997) : Current practice implications. *Vox Sang* 1999; 77(suppl 1): 31-33.
- 8) DiMichele DM et al. The North American Immune Tolerance Registry : Practices, outcome, outcome predictors. *Thromb and Haemost* 2000; submitted.
- 9) Lenk H et al. The German Haemophilia Centers. The German National Immune Tolerance Registry. 1997 update. *Vox Sang* 1999; 77(suppl 1): 28-30.
- 10) Kroner BL et al. Comparison of the International Immune Tolerance Registry and the North American Immune Tolerance Registry. *Vox Sang* 1999; 77(suppl 1): 33-37.
- 11) Smith MP et al. Immune tolerance therapy for haemophilia A patients with acquired factor VIII allo-antibodies: comprehensive analysis of experience in a single institution. *Thromb and Haemost* 1999; 81: 35-38.
- 12) Rocino A et al. Successful immune tolerance treatment with monoclonal or recombinant factor VIII concentrates in high responding inhibitor patients. *Vox Sang* 1999; 77(suppl 1): 65-69.
- 13) Kreuz W et al. Successful immune tolerance therapy of FVIII inhibitor in children after changing from high to intermediate purity FVIII concentrate. *Haemophilia* 1996; 2(suppl 1): 19.

研究目的と研究上の仮説

研究目的

- 高用量によるITI療法と低用量によるITI療法の有効性、治療成功迄に要する期間、疾病率および経済性の比較
- ITI療法成功の予測因子の検討

研究上の仮説

- 高用量によるITI療法は、低用量によるITI療法よりも早く免疫寛容となるが、最終的な成功率は同じである。
- 低用量によるITI療法は、高用量によるITI療法よりも、対費用効果(cost/effective)は良い。
- ふたつの治療法による疾病率は異なる。
- ITI療法開始時のインヒビター値が低い場合は、インヒビターが高い場合よりも治療の成功率は高い。

試験デザインの概要

この試験は、非盲検無作為化試験により行なう。本試験では、患者を高用量による治療群(200IU/kgを毎日)または低用量による治療群(50IU/kgを週に3回)へ無作為に割付ける。

7歳以下の重症血友病A患者150名を試験対象とする。下制限は設けないが、ITI療法が開始される時の上限年齢を7歳とする。登録時における患者の過去のインヒビター最高値を200BU/mL、最低値を5BU/mLとする。

患者を登録した後、まずインヒビター値が10BU/mL未満になるまで、オンデマンドのバイパス療法(PCC, APCC又はNovoSeven)を行なう。この期間、患者のインヒビター値を毎月、測定する(補遺4A)。

インヒビター値が10BU/mL未満に低下したことが確認され、その確認後1ヶ月以内にインヒビター値が10BU/mL未満であることがもう一度確認できた場合に、患者を無作為割付けし、ITI療法を開始する(ITI療法の開始が遅れる場合は、研究センターに問い合わせて指示を仰ぐこと)。無作為割付けの前の1ヶ月以内には、10BU/mL未満のインヒビター値が2つ手元にあり、記録に残されている必要がある。インヒビターが検出されてから24ヶ月以内にインヒビター値が10BU/mL未満に低下しない患者は、無作為割付けせず、この試験から脱落させる(補遺4A)。

無作為割付けは、Manchesterにある研究センターが、最小化法を用いて行なう。

この方法を採用することにより、1)第Ⅷ因子の純度、2)遺伝子組換え製剤とモノクローナル抗体精製製剤、3)インヒビター値が5BU/mLを超えるものを、バランスして無作為割り付することができる。このため、これらの因子が解析結果を交絡させることはなく、治療結果に対するこれらの因子の影響を知ることができる。

この研究では、intention to treatにもとづいて解析を行なうため、ITI療法開始後に試験を中止した患者は、その理由に拘らず、「治療失敗」とみなされる。研究に参加した全ての患者について、治療結果に影響する可能性のある様々な因子についての記録を行なう。

インヒビター消失、または患者が失敗の基準を満たすまで、製剤の種類や投与量を変更せず、ITI療法を継続する。ITI療法が成功した場合には、第Ⅷ因子の投与量を予防的投与量まで漸減する。予防投与はITI療法終了後12ヶ月間継続して行なわれ、この間、インヒビター再発について観察を行なう。

ITI療法を開始する際、特に静脈からの投与が困難な場合には、中心静脈カテーテルを挿入して行なうこともある。人種及び家族歴については、インヒビター発生率とITI療法の成績に影響する可能性があるので、詳細に記録する。

試験終了後、-70℃に凍結保存した検体を用い、重要時点のインヒビター測定値を中央測定センターで確認を行なう。(-70℃の冷凍庫の使用できない研究者は、Hay博士又はDiMichele博士まで連絡してほしい)

データの収集は、インターネットを用い、電子式症例報告書(CRF)により行なう。

この研究は、地域または国の倫理委員会、あるいは施設内審査委員会(IRB)の承認を必要とする。

参加する施設の条件

- 第Ⅷ因子製剤を購入する資金を含む適切な支援体制および中断することなく治療を最後まで行なうことができる体制を有すること。
- 直ぐにバイパス療法(PCC, APCC, rⅦa)が行なえること。
- Bethesda法によるインヒビターの測定が可能で、Bethesda法および第Ⅷ因子測定についての品質管理体制が整っていること。

患者の選択基準／除外基準

患者の選択基準

- 1) 重症型血友病A(FVIII:C<0.01 IU/mL)。
- 2) 過去のインヒビター値が 5 BU/ml～200BU/mLの範囲にあることが、ITI療法を開始するまでに確認されていること。
- 3) ITI療法開始時に、インヒビター値が10BU/mL未満であることが、一回確認されていること。
- 4) インヒビターが24ヵ月未満存在すること。
- 5) ITI療法を開始する時に、最高7歳であること。
- 6) 親または後見人から文書による同意を得ていること。
- 7) 治験実施計画に従う意志があり、B型肝炎ワクチン接種済みであること。

除外基準

- 1) 中等症型または軽症型の血友病A患者(F:C \geq 0.01IU/mL)。
- 2) ITI療法開始までに、インヒビターが自然に消失したもの。
- 3) ITI療法開始以前に、過去のインヒビターの最高値が5 BU/mL未満又は200BU/mLを超えるもの。
- 4) ITI療法開始時に、インヒビター値が10U/mL以上のもの。
- 5) ITI療法開始時に、インヒビターの存在が24ヶ月以上のもの。
- 6) ITI療法を実施する期間に、コルチコステロイド(2ヶ月間に5日以上投与した場合、あるいは2 mg/kgまたは60 mg/日を超えた用量を投与した場合)、アザチオプリン、シクロフォスファミド、高用量免疫グロブリン等による全身的な免疫抑制剤治療を行うもの。あるいは、プロテインAカラムまたは血漿交換を用いるもの。
- 7) ITI療法を開始する時の年齢が、7歳を超えるもの。
- 8) プロトコールに従う意思の無いもの。
- 9) これ迄に、ITI療法を試みたことのあるもの。

研究組織

この研究組織は、National Coordinating Investigator Networkに基礎を置き、研究に参加した研究者は、Manchester および New York の研究センターからアドバイスを受けることができる。

データベースを保管し、電子的な症例報告書を直接入力できるサーバの設置してあるManchesterの研究センターにより、無作為化が行なわれる。

米国では、特定の治療機関に集中して血友病患者の治療が行われることは一般的ではないため、

New York に National Study Coordinating Centerを設ける予定である。このセンターの機能は、1) 米国内の研究促進、2) 米国内の研究に必要な資料等の配付、3) Manchester にコンタクトできない米国研究者のための代替の患者登録センター、4) 米国研究者用の情報センター、5) 米国内患者の測定用検体の貯蔵業務、6) 米国内の治療センターからのデータ回収および質問に対する協力を行なう。

重要な時点におけるインヒビター測定値の確認は、オランダ Utrecht の Van Creveldkliniek に設置されている中央測定センターにより行なわれる。

研究方法

説明と同意, 患者登録, 無作為割付

中央登録

各血友病治療センターは, 最初に Manchester または New York にある研究センターに登録しなければならない。また, それぞれの病院における倫理委員会(施設内審査委員会)の承認を得なければならない。この研究は, ヘルシンキ宣言(補遺2)に基づいて実施されなければならない。

倫理委員会の承認書のコピー, 各医療機関の患者への説明資料および各治療センターの完全な登録様式(complete center registration form)を研究センター宛に送付し, これらが受理された段階で, website にアクセスできるパスワードが付与される。パスワードは各治療センター毎に異なるが, このパスワードにより, 治療センターと研究センターが相互に内容を確認することができる www.itistudy.com へアクセスすることが可能となる。

このwebsiteでは, 電子的症例報告書へ直接データを入力することが可能である。このwebsiteには, 双方向からの意思疎通をはかるための掲示板(notice board)やプロトコルの新しい頁や要約が掲載されている。

患者の同意

対象患者の両親または法律上の後見人に対して, 研究に関する説明と同意のための資料(study information sheet)を提供しなければならない。この資料には, この治療法の得失が記載されている。文書による同意を依頼する前に, この研究に参加することを熟慮するために必要な適切な時間を与えなければならない。各病院の患者へ提供する説明のための情報は, その国の研究者によって準備されたものでなくてはならない。その理由は, 一般用として作成された患者説明用資料は, その地区の倫理委員会に受入れられないことがあり, 患者自身が用いる言語によって記載されたものでなくてはならないからである。参考までに, 患者に与える情報の例を補遺1に記載した。文書による同意は, 両親あるいは法律上の後見人から得なければならない。同意書のコピーの1枚は患者の臨床記録ファイル中に保存し, 他の1枚は研究センターにて保管する。この同意書のコピーは, 各研究協力施設へは返却しない。

患者の募集

対象患者としての選択基準を満たす患者を募集した後, インヒビターが測定されていない場合には, 夫々の治療センターでインヒビターを測定する。Internet explorer 4または5により www.itistudy.com にある登録に必要な要項を全て満たして, オンライン登録する。
www.itistudy.com から, 電子的患者記録(CRF)に記載するためのユーザー・マニュアルを簡単に得ることができる。

匿名を希望する患者については、登録に必要な詳細な事項を、FAXまたはインターネットを用いて研究センターへ送付すれば、データベースに入力した後、直ちに無作為割付けした治療内容がFAXあるいはEメールによって送付される。

FAX(+44)161 276 4814

直接データ入力：www.itistudy.com

米国の研究者は、Manchesterに連絡することが難しい場合には、次の番号により患者を研究センターに登録することができる。

FAX(212)746 8986

この ITI 研究を行うことについて血友病治療センターが倫理委員会の承認を得ると、治療センターでインヒビター値を測定した患者のなかでも、理由はどうあれ（選択基準の不適合や同意の欠如を含む）この研究に募集しなかった患者については、匿名上の基礎的なデータが回収されることになる。回収されたデータは、患者の募集上の偏りを調査するために使用される。

無作為割付前の治療

登録時にインヒビター値が ≥ 10 BU/mLの患者は、無作為割付およびITI療法を開始してはならない。この患者の出血は、バイパス治療(PCC/APCC/rVIIa)を用いて、オンデマンドによる治療を行う。

インヒビター値が10BU/mL未満になるまで毎月、インヒビター値を測定する。患者を無作為割付し、ITI療法を開始する前の1ヶ月以内には、10BU/mL未満のインヒビター値が少なくとも2つ手元にある必要がある。無作為割付およびITI療法の開始は、インヒビターの存在を診断してから24ヶ月以内に、患者のインヒビターが10BU/mL未満に低下した時に行なう。

免疫寛容導入療法(ITI)

2つの10BU/mL未満のインヒビター値を電子式症例報告書に入力した後、患者を、50IU/kgの第VIII因子製剤を週に3回投与する治療群と、200IU/kgを毎日1回投与する治療群へ無作為に割付ける。無作為割付は機械的に行なう。投与量は、目標投与量の20%以内で決める。免疫寛容が導入されるか、あるいは何らかの理由により試験が中止されるまで、第VIII因子の投与量を変更することなく、この治療法を継続する。成功と失敗の定義および寛容獲得の有無の基準については20頁に記載してある。

ITI療法開始後、Bethesda 法を用いて、インヒビターが陰性となるまで、2週、4週、およびこれ以後は4週毎にインヒビターを測定する。インヒビターが陰性化した時、16頁に記載する方法により第Ⅷ因子の回収率と半減期を測定して、インヒビターの消失を確認する。

第Ⅷ因子製剤の種類

ITI療法に用いる第Ⅷ因子製剤の種類と銘柄は、主治医の判断で決める。主治医は患者を登録するまでに、ITI療法に使用する製品を決めておくこと。無作為割付を行なう際に、第Ⅷ因子の種類(モノクローナル抗体製剤、遺伝子組換え製剤と同様に von Willebrand 因子の有無による)をバランスして割付けるためである。この情報が送られて来ない限り、無作為化は行なわれない。可能な限り、研究期間を通じ、同一銘柄の第Ⅷ因子を用いること。

試験対象患者数を最少にするため、ITI療法を行なう期間に製剤の種類を大きく変更することは絶対に避けてほしい。製剤の種類の大きな変更とは、1)遺伝子組換え製剤、2)モノクローナル抗体精製製剤、3) von Willebrand 因子を含む濃縮製剤、の3つの異なるカテゴリーの製剤間の変更を意味する。von Willebrand 因子を含む製剤としては、モノクローナル抗体精製製剤以外の全ての血漿由来製剤が含まれる。ITI 療法期間に製剤を大きく変更した患者は、治療成績に対する製剤の影響について解析する際には除外するので、このような患者は試験を中止して、主な解析からも排除すべきである。

次のような軽微な変更は問題としない。すなわち、第1世代の遺伝子組換え製剤から第2世代への変更、遺伝子組換え製剤の銘柄間の変更、またはモノクローナル抗体精製血漿由来製剤間の変更は容認される。PUPs研究で用いられているような研究中の第Ⅷ因子製剤の使用は容認される。

試験期間に発生した出血の治療

試験期間に生じた出血の治療を行なう際は、責任医師の指示より、PCC, APCC, rⅦaおよびヒトまたはブタ第Ⅷ因子製剤を使用する。試験期間に発現した出血の治療に用いた濃縮製剤の使用は、ITI療法の比較を交絡させることはないと思われる。試験期間に発現した出血のために行なった全ての治療は、症例報告書に記載すること。この資料は、対費用効果および疾病率の解析に用いる。

ITI療法の中断

ITI療法の中断は、ITI療法の成績に好ましくない影響を与えため、可能な限り避けるべきである。中心静脈カテーテル由来の感染症が発生したため、薬剤投与が一時的に出来なくなった場合には、再び中心静脈からの投与が可能となるまで、可能な限り末梢静脈からのITI療法を続けること。この方法によりITI療法を続けることが出来ないと判断された場合は、最長2週間の投与中断は容認される。

インヒビター消失の確認方法

研究上の基準(Bethesda 標準法で 0.6BU/mL 未満またはその Nijmegen 変法で 0.3BU/mL 未満)により初めてインヒビター陰性と認められてから1ヶ月以内に、Bethesda 法によるインヒビターの測定を行う。その結果が陰性の場合には、50IU/kg の第Ⅷ因子を投与して、第Ⅷ因子の回収率を測定する。回収率が66%未満の期待値の場合には、66%以上の期待値となるまで1ヶ月毎に回収率を測定するが、回収率の測定と同じときにインヒビター値も測定する。インヒビター値と回収率の測定は、72 時間のウオシュアウト期間を置いた後にも行う。

第Ⅷ因子の回収率が正常化(期待値が $\geq 66\%$)したことが認められた場合、1 ヶ月以内に、夫々の治療センターにおいて、72 時間の ウオシュアウト期間を置いた後に、50IU/kg の第Ⅷ因子を投与して半減期の測定を行うこと。

半減期が正常化しない(<6時間)場合には(マンチェスターでの確認有り)、ITI療法を継続し、毎月インヒビター値を測定する。半減期が正常化(≥ 6 時間)するまで3ヶ月毎に半減期の測定を繰り返す。

第Ⅷ因子の半減期および回収率が正常化した場合には(マンチェスターでの確認有り)、ITI療法が成功したものと判断し、第Ⅷ因子の投与量を予防的な投与量まで下げる(漸減療法および予防的投与量については17頁を参照のこと)。

インヒビター消失の定義

72時間の ウオシュアウト 期間の後に行なった検査で、第Ⅷ因子の半減期が正常化(≥ 6 時間)し、回収率も正常化(期待値が $\geq 66\%$)した場合を「インヒビター消失」と定義する。

漸減療法と予防的投与

高用量による治療を行った患者のみ、第Ⅷ因子の投与量を漸減する。低用量治療群の患者は、

第Ⅷ因子の回収率と半減期の正常化(≥66%の期待値, ≥6時間)が認められた時は速やかに, 1段階で, 投与量を予防的投与量(20-30IU/kg ×3回/週)に下げる。

高用量による治療を行なった患者がインヒビター消失と判定された時は, 次のように, 3ヶ月をかけて投与量を漸減する。

最初の4週間は 100IU/Kg/日を投与

次の4週間は, 50IU/Kg/日を投与

その次の4週間は, 2日毎に 50IU/Kg/日を投与

その後, 20~30IU/Kg の予防的投与量を週に3回投与

いずれのITI療法を受けた患者も, 投与量変更1ヶ月後および3ヶ月毎に, Bethesda 法によるインヒビター値と(50IU/kg の第Ⅷ因子の投与による)第Ⅷ因子の回収率を測定する。(19頁のITI療法後のインヒビター再発確認の予定表を参照のこと)

低用量治療群では, インヒビターが消失した時に予防投与を開始する。高用量治療群では, 3ヶ月をかけて第Ⅷ因子の投与量を漸減した後に, 予防投与を開始する。予防投与は, 患者がインヒビターが消失したと判定されてから12ヶ月間継続して行なわなければならない。予防投与終了時が試験を終了する時である。高用量の治療を受けた患者では9ヶ月間, 低用量の治療を受けた患者では 12 ヶ月間, 第Ⅷ因子の予防的投与量による治療を行なう, という意味である。いずれの治療法を行なった患者についても, インヒビターの消失後 12ヶ月間はITI療法を用いずに, 経過を観察する。

- 予防投与では, 20~30IU/kgを週に3回投与する。約250IUを投与する。

(すなわち、米国における入手可能な最小のバイアル量)

インヒビター再発の確認(補遺4(B)を参照)

インヒビター再発の兆候を早期に確認するため, インヒビターが消失した後の漸減療法と予防投与の12ヶ月間にわたり, 患者の経過を観察する。この間は, Bethesda法によるインヒビターの測定と第Ⅷ因子の回収率の測定を行い, 試験終了時には半減期も測定する。回収率と半減期の測定は, 50IU/Kg の第Ⅷ因子を投与して行なう。72時間のウオッシュアウト期間の後に, インヒビターと回収率の測定を行なう。半減期の測定をする際も, 72時間のウオッシュアウト期間を置いた後に行なう。ふたつの治療群では, これらの測定時期は, 19頁のインヒビター再発確認の予定表に示すように異なる。

漸減療法または予防投与開始後12ヶ月以内に、インヒビターの再発を示す測定結果が得られた場合は、2週間以内に再発を確認するための検査を再度行うこと。

2回連続して行なった結果が異常 (Bethesda標準法で0.6BU/mL未満またはそのNijmegen変法で0.3BU/mL未満という研究上の基準によりインヒビター陽性、第Ⅷ因子の回収率低下、半減期の短縮、あるいはこれらが同時にみられた場合) の場合には、「インヒビター再発」と判定する。

インヒビター再発の定義(この試験における定義): 下記の場合を再発と定義する。

ITI療法終了後の 12 ヶ月間に、研究上の基準(上述を参照のこと)でインヒビター陽性であり、2週以内の間隔を置いて2回行なった測定で第Ⅷ因子の回収率が低い(期待値が<66%)場合。

ITI療法終了後 12 ヶ月間に、研究上の基準でインヒビター陰性であるが、2週以内の間隔において2回実施した検査で第Ⅷ因子の回収率が低い(<66%)場合。

研究上の基準でインヒビター陰性であるが、ITI療法終了12ヶ月後(試験終了)に2週以内に行なった検査で第Ⅷ因子の半減期の短縮が確認された場合。

ITI療法後のインヒビター再発確認の予定表

寛容導入後の期間 (月数)	高用量ITI群	低用量ITI群
1	インヒビター , 回収率	インヒビター , 回収率
2	インヒビター , 回収率	—
3	インヒビター , 回収率	インヒビター , 回収率
4	インヒビター , 回収率	—
6	インヒビター , 回収率	インヒビター , 回収率
9	インヒビター , 回収率	インヒビター , 回収率
12	インヒビター* 回収率 半減期	インヒビター* 回収率 半減期

*) 中央測定センター確認用(インヒビター)検体を保存すること。

試験の終了

次のいずれかの場合、試験は終了する。

- インヒビターが消失してから12ヶ月後。
- 治療に失敗したと判断された時。
- インヒビターが再発した時。
- その他の理由で、2週を超える期間ITI療法を中断した時。
- 両親または医師がITI療法の中止を希望した時。

治療成功, 治療失敗, 部分成功の定義

治療成功:

33ヶ月間のITI療法の期間内に, 72時間の ウオッシュアウト 期間を置いた後に行なった検査により, 第Ⅷ因子の回収率が66%以上の期待値で半減期も6時間以上であることにより, インヒビター消失が確認された場合を,「治療成功」と定義する。

治療失敗: 次の場合、治療失敗と定義する。

33ヶ月間のITI療法の期間内に, 完全あるいは部分的成功の定義を満たすことが出来なかった場合。

または

33ヶ月間のITI療法の期間内において、ITI療法開始3ヶ月後から6ヶ月毎の各期間におけるインヒビター値の低下が, 感染症と診断されることの無いままに、6ヵ月間継続的に20%未満の低下の場合。これは、ITI療法失敗の期間は最短9ヶ月, 最長33ヶ月であることを意味している。インヒビター値が5BU/mL以下に低下した場合は、治療失敗とはしない。試験を中止させるかどうかは、主な研究者が最終的に判断する。

または

何かの理由で研究を中止した場合。

部分成功:

試験終了時に判断する。

インヒビター値が5BU/mL未満に低下し, 回収率が66%未満の期待値, 半減期も6時間未満であるが, 第Ⅷ因子による治療が有効で, 6ヶ月間の オンデマンド 止血治療または12ヶ月間の予防投与の間にanamnetic responseによりインヒビターが5BU/mL以上に増加しない場合を「部分成功」と定義する。

33ヶ月間のITI療法を完了した患者のうち成功の定義を満たさない患者に対してのみ, 部分的成功の判定を行う。

試験の中止

治療失敗の定義により、ITI療法に失敗したと判断された場合は、試験を中止するか、または低用量による治療法から高用量による治療法へ変更させても構わない。

中心静脈からの投与が必要な患者は、カテーテル由来の感染症に罹患したり、カテーテル交換が必要な場合があるので、それが直接の原因となりITI療法を中断する可能性が有る。可能な限り、全ての段階について、治療の中断を避けるように心掛けなければならない。末梢静脈からの投与も出来ない場合には、2週間を超えない範囲で ITI 療法を中断することは容認される。治療期間の中断が継続して2週間以上に及ぶ場合には試験を中止する。

プロトコールに従わない場合や、両親又は医師が試験の中止を希望する等の場合には、試験を中止してもよい。このような場合には、研究コーディネーターと相談して頂きたい。解析の際は、intention to treat として処理するため、中止の理由に拘り無く、その全ての患者は治療失敗例として解析される。

記録の保存

データは、インターネット上の電子式症例報告書に入力すること。入力されたデータは暗号化されて Manchester に設置するデータサーバーに送られる。Manchester に設置するデータサーバーにより、各症例の進捗状況は集中的にモニターされ、EメールまたはFAXにより、突出したデータについての注意と個々の患者についての次回に行なうべき治療内容と説明が自動的に送付される。

集められたデータをもとに、ふたつの治療群についての相対的有効性、費用効果、疾病率について解析を行なう。これらの詳細については、次の様に要約する予定である。

研究対象患者の詳細、ITI療法に使用した第Ⅷ因子の詳細、治療中の出血の治療、インヒビター値、第Ⅷ因子の回収率と半減期。

免疫系に影響する可能性のある併用薬の記録、静脈内カテーテル挿管と感染症およびカテーテル以外の感染症、試験期間内の入院日数、その他の有害事象も記録すること。

測定

試験前のモニタリング

試験を開始する前に、次の項目について測定すること。

- 身長, 体重
- 第Ⅷ因子活性(1段法, IU/ml)
- インヒビター値(BU/ml) 2回測定

試験期間中のモニタリング

無作為割付前

各治療センターにおいて、インヒビターが 10BU/mL 未満に低下したことが確認されるまで、24 ヶ月間を限度として毎月1回インヒビター値を測定する。その1度目の確認後、10BU/mL 未満のインヒビター値を4週以内にもう一度確認すること。2度目の確認後4週以内に、無作為割付を行い、ITI療法を開始する。ITI療法の開始がどうしても遅れるようならば、研究コーディネーターに試験の進め方について指示を仰ぐこと。

無作為割付後

下記の検体採取の予定表を参照のこと。

検体採取の予定表

検査実施時期	第Ⅷ因子	インヒビター BU/mL	第Ⅷ因子 回収率	第Ⅷ因子 半減期
開始時	×	×*(2回実施)		
2週		×		
4週		×		
インヒビター陰性化 [#] 迄 4週毎		×*(2回実施)		
回収率が正常化する迄 4週毎		×	×	
半減期が正常化する迄 3ヶ月毎		×	×	×
ITI療法 ^{##} 3, 6, 9, 12ヶ月後		×	×	
ITI療法 12ヶ月後		×*	×	×

*: 中央測定センターによるインヒビター確認用の血漿検体を保存すること。

[#]: Bethesda法による測定で陰性となった時のインヒビター消失の確認は、16頁に記載する方法により行なう。

##:免疫寛容が導入され漸減療法期に入った時は、投与量を漸減する都度、4週以内にインヒビターと第Ⅷ因子の回収率を測定する。

免疫寛容後の検査時期については、17頁の“再発の確認”の項を参照すること。

インヒビターの測定

研究に参加した各治療センターにおいて、ITI 療法開始 0, 2, 4週後にインヒビター値を測定する。この後も、4週毎に、インヒビター値を測定する。2回連続でインヒビター陰性と認められたら、72 時間のウオッシュアウト期間を置いた後に、第Ⅷ因子の回収率を測定する。72 時間のウオッシュアウト期間を実際に置いたならば、確認のために行うインヒビター値の測定は、回収率の測定と同じときに行うことになるだろう。第Ⅷ因子の回収率が正常化(期待値が66%以上)するまで、1ヶ月毎に回収率を測定するが、回収率の測定と同じときにインヒビター値も測定する。回収率が正常化したら、半減期を測定する。半減期が正常化(≧6時間)するまで(マンチェスターでの確認有り)、3ヶ月毎に半減期を測定する。免疫寛容は、回収率と半減期の両方が正常化した場合に、得られたとする。その後、試験終了まで3ヶ月毎にインヒビター値を測定する。試験期間中に、インヒビター陽性に戻ったり、正常化された回収率が異常な状態に戻ったりした場合は、研究センターに連絡すること。

インヒビター値の測定は、Bethesda 標準法または Nijmegen 変法を用いて行なう。この研究においては、Bethesda 標準法では 0.6BU/mL 未満、Nijmegen 変法では 0.3BU/mL 未満の場合を陰性とする。

重要な時点におけるインヒビターの測定値は、中央測定センターによる確認が必須である。中央測定センターは、ITI療法開始前、初めて2回の測定により「インヒビター陰性」と確認された時、およびITI療法終了12ヶ月後(試験終了時)の3時点のインヒビター値を確認する。

中央測定センター確認用の血漿検体は、-70℃で保存し、その患者が試験を終了した後に、Van Creveld Kliniek の Dr. E Mauser-Bunschoten が責任者をつとめる中央測定センターへ、ドライアイスを含めずに室温で送付すること。

米国の治療センターの場合は、ドライアイスを含めて検体を Danny Ringer 宛に送付する。ここでは、中央測定センター宛に検体を纏めて送付するための集中保管が行なわれる。

第Ⅷ因子回収率の測定

第Ⅷ因子回収率(相対増加)については、体重、約50IU/kgの第Ⅷ因子の投与前、および投与15～30分後の第Ⅷ因子の測定値から計算により求める。回収率の測定は、72時間のウオッシュアウト

期間を置いた後に行なうこと。

Bドメインを欠く遺伝子組換え第Ⅷ因子(rⅧ:SQ)をITI療法に用いた場合は、回収率または半減期の測定は必ず発色法により行なう。またはNIBSCから rⅧ:SQを入手して、1段法により第Ⅷ因子を測定すること。適切な標準品によらない通常の1段法による測定法を用いた場合には、この製剤の回収率と半減期の測定結果が極めて過小に評価される可能性がある。

正常な回収率とは、上昇期待値の66%以上を意味する。第Ⅷ因子の上昇期待値は、第Ⅷ因子投与量1IU/kg当り 0.02IU/mL(2%)の増加である。

第Ⅷ因子半減期の測定

インヒビターが完全に消失しているかどうかについては、第Ⅷ因子による治療を72時間行なわずウオッシュアウト期間を置いた後に行なった検査において第Ⅷ因子の半減期が正常化したことにより確認する。半減期の検査は、第Ⅷ因子を 50IU/Kg 投与して行なう。検査は、各治療センターにおいて行なう。

ITI 療法に遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤(rⅧ:SQ)を用いた場合は、すべて発色法を用いて測定するか、あるいはNIBSCから提供された適切な遺伝子組換え第Ⅷ因子(rⅧ:SQ)を用いて測定すること。

第Ⅷ因子の測定が可能であれば、直接データを www.itistudy.comの電子式症例報告書(CRF)へ オンライン入力することにより、半減期を計算することができる。また、主な研究者の誰か宛にデータをFAXすれば、計算のサービスをして貰える。半減期の計算は、マンチェスターの研究センターで行われる。半減期の計算結果は、通常4 8時間以内に各治療センターに報告される。マンチェスターで半減期の計算結果が確認されるまでは、漸減療法や予防的投与は行わないこと。半減期の計算は、独立解析モデルを用いて、Win Non Lin のソフトにより行なう。

血液検体の採取は、次のように行う。

投与前, 15分, 1時間, 2時間, 4時間, 6時間, 24時間

半減期の計算に必要なデータ

身長, 体重;第Ⅷ因子投与量;第Ⅷ因子測定値;投与に要した時間と血液採取迄の時間が必要である。次に記載する宛先へFAXするか、センターから付与されたパスワードを用いて、オンラインで直接入力することにより、半減期を計算すること。このための番号は次の通りである。

インターネット:www.itistudy.com

Fax: Manchester:(+44)161 276 4814

Fax: New York (212) 746 8986

統計解析，検出力およびデータの見直し

無作為割付

コンピューターによる無作為化は，Manchesterの研究センターが最小化法を用いて行なう。この方法により，ふたつの治療法に対し，1)インヒビターの5BU/mL以下とこれを超えるもの，2)第Ⅷ因子の製剤のタイプと純度をバランスして無作為に割付けることができる。最小化は研究全体を対象として行ない，センター毎では行わない。

検出力

主要な解析を行なう際の仮説は，両方のITI治療法の成功率は同じである，しかし，高用量のITI療法による治療成功は，有意により早く得られる，こととした。ふたつの治療群間の合併症の発生率と対費用効果は異なると考えられるが，この差を計算するために十分な文献的資料はない。

検出力の計算の際は，公表された論文に基づいた仮説を用い，nQuery Advisorソフトを用いて行った。治療成績を判定する上で最も重要視した項目は，免疫寛容を得るまでの期間である。1群の症例数を75例，ITI療法開始9ヶ月後の高投与量群の寛容導入率を80%，低投与量群の寛容導入率を50%と仮定した場合，生存曲線の同等性を求めるために用いられるログランク検定で，両側有意水準を5%とした場合，2群間の差の検出力は80%である(定数ハザード比 3.00)。この計算では，9ヶ月以内に中止する症例は無いものと仮定した。このサンプルサイズの評価は，以下に記す2つの中間解析によって引き起こされる検出力の僅かな差を考慮に入れる。

一般的な統計解析

寛容を得るまでに要する期間については，病院によるデータの偏りの影響を考慮して，Cox 比例ハザードモデルを用いて解析する。これとは別に，治療成功(試験終了時点で，治療センターと研究センターの2方向から判断する)については，多重ロジスティック回帰を用いて行う(ここでも，またデータの偏りがある可能性があるためである)。

年度総括

研究の進捗状況を見直す目的で，毎年運営委員会を開催する。この研究では，研究に対する意欲を下げる可能性があるので，完全な中間解析は行わない。また，完全な中間解析を行なうことにより，無作為化がさらに困難となり，初期に得られたデータが原因で要らざる説明が行なわれることにより，不完全なままに研究が終了する可能性も考えられる。

臨床試験が1/3進んだときと2/3進んだときに(50例と100例が免疫寛容を得たか治療失敗の定義を満たしたときに)、つまり、2回中間解析を行うことが提案されている。解析されるのは、治療成功の割合と治療成功に至るまでの時間である。この解析では、O'Brien & Flemingの手法が用いられるが、この場合、強いエビデンスがあれば早期に研究を終了する。また、全体としての名目的な有意水準に達すれば、計画された研究の終了時期を僅かに短くすることになる(O'Brien PP & Fleming TR (1979) A multiple testing procedure for clinical trials. Biometrics 35, 549-56)。中間解析用の標本数の調整は各治療群とも期待値より3例ずつ多い。これらの中間解析はデータ安全性モニタリング委員会によって査定され、公開されない。この委員会の構成と活動は以下のように詳しく協議される。

主な解析項目

- 1) 成功率および部分成功率。
- 2) ITI療法開始から寛容を得る迄の期間。
- 3) ふたつの治療群の対費用効果。
- 4) ふたつの治療群の病状(治療期間の出血回数, 感染症及び入院日数を含む)。
- 5) ITI療法成功後の12ヶ月間におけるインヒビターの再発率。
- 6) 下記の関連性。
 - a) 治療法と成功率, 免疫寛容になる迄の期間。
 - b) 開始時インヒビター値, 成功率, 免疫寛容になる迄の期間。
 - c) 過去のインヒビター最高値, 成功率, 免疫寛容になる迄の期間。
 - d) ITI療法を開始した後のインヒビターの最高値, 成功率, 免疫寛容になる迄の期間。
 - e) インヒビターを発見した時の年齢, 成功率, 成功する迄の期間。
 - f) インヒビターを検出してからITI療法を開始する迄の第Ⅷ因子による治療日数, ITI療法の成功率。
- 7) 下記に示す結果
 - a) 用いた製剤の種類(von Willebrand 因子含有製剤, モノクローナル精製製剤, 遺伝子組換え製剤), 成功率, 成功する迄の期間。
 - b) 治療中に発現した感染症/免疫, 成功率と成功する迄の期間。
 - c) 治療中断の長さ, 成功率, 成功する迄の期間。

付随研究

臨床試験の付随研究が臨床試験の最中に発展することもあり得る。患者が参加できるようになれば、付随研究が補遺として本プロトコールの一部となる。患者の同意書は、臨床試

験と付随研究とは、別々のものを必要とする。

運営委員会

研究立案，組織化，最終的な解析，研究成果の公表に関し検討する目的で，運営委員会がつけられている。この運営委員会は，3人の主な研究者，研究に参加する各国からの研究協力医師，中央のデータ収集センターと密接な関係を持って業務にあたる統計学者，疫学研究者によって構成される。運営委員の同意のもとに，その他の二次的なメンバーが業務にあたる。この運営委員会は，派生的研究等の公表に関する事項についての裁定権限を有する。

データ安全性モニタリング委員会

有害事象をモニターし，中間解析をモニターする目的で，データ安全性モニタリング委員会が設けられる。この研究から得られたデータについては，データ安全性モニタリング委員会によって，未知の副作用の証拠を非公式にモニターする予定である。マンチェスターの研究センターは，定型の書式(補遺5を参照のこと)を使用して，重篤な有害事象(SAE)をデータ安全性モニタリング委員会に報告する。データ安全性モニタリング委員会は，すべての有害事象を評価する(補遺6を参照のこと)。マンチェスターの研究センターと密接に協力して，データ安全性モニタリング委員会は，これらの有害事象について判断を下し，運営委員会と主な研究者に報告する。これらの有害事象を個々の研究者に報告し，各国の研究機関や国際倫理委員会へ報告することは主な研究者の責任である。

また，データ安全性モニタリング委員会は，中間解析の結果を評価し，運営委員会に評価の基準を助言する。ふたつの治療群間において有害事象の発現率に大きな差の生じた場合に研究を早期に終了させる選択権は，データ安全性モニタリング委員会の助言のもと，運営委員会にある。このデータ安全性モニタリング委員会は，この研究領域において十分な経験があり，ただし研究に参加しない3人の専門家によって構成されている(LM Aledort教授(委員長)，E Briet教授およびAlan Giles教授である)。データ安全性モニタリング委員会は公式に毎年会合し，その中で求められたことを，電話，Fax，E-Mailで内部の人達に伝える。

公表に関する方針

生データは，永久に運営委員会の財産とし，いかなるスポンサーへも譲り渡さない。統計解析が完全に行われた段階で，主な論文の作成の基となる報告書を作成するが，この報告書を各スポンサーへ提供する予定である。スポンサーが独自製品を使用して得たデータは，無著者扱いとなるが，求めがあれば，各報告書に含ませる。この報告書の内容は，主な研究者の同意を得たも

のである。

この研究の結果,あるいは結果のいかなる一部分も,運営委員会に相談なしに,独自に発表あるいは出版してはならない。

全ての刊行物の著者は,運営委員会によって決定される。運営委員会の全ての委員は,主な出版物の共著者となる予定である。研究に携わった全ての人は,要約以外の全ての刊行物において,国際ITI研究グループのメンバーとしてアルファベット順にリストに記載され,感謝される予定である。

夫々の治療センターは,自己の経験を別に公表しても良いが,主な研究についての最終解析結果は,運営委員会の同意を得た場合以外に公表してはならない。

補遺 1: 患者に対する説明文書の例(米国用)

ご両親様 へ

あなたのお子さんは重症血友病 A ですが、最近(過去 24 ヶ月以内)、第Ⅷ因子に対する“高値のインヒビター”を生じました。このインヒビターが生じたことにより、止血を行なう際、第Ⅷ因子製剤の注射は有効でなくなりました。このインヒビターにより、あなたのお子さんの自然に起こる出血の機会が増えるばかりでなく、治療も極めて困難になります。インヒビターを保有するということは、重篤かつ生命を脅かす状態ですので、なるべく早く治療を行なうべきです。

通常、インヒビターの治療では、いわゆる“免疫寛容療法(ITI)”と呼ばれる治療法を用います。免疫寛容というのは、体の免疫系が注射した第Ⅷ因子を受容れ、寛容となることを意味します。

多くの場合、免疫寛容は体重1kg あたり 50～200 単位の第Ⅷ因子を、週に3回または毎日注射することにより行ないます。第Ⅷ因子の理想的な投与量や注射する頻度については、よく分かっていません。この研究は、どちらの治療法が他の治療法よりも良い方法か、早く効果を発揮する治療法か、を調べるための研究ですが、現在では、一方の治療法の方が他の治療法よりも優れているかを信じる理由はありません。

国際免疫寛容研究とは、免疫寛容を導入する目的で、最長 33 ヶ月間、体重1キロあたり 50 単位の第Ⅷ因子を週に3回注射と体重1kg あたり 200 単位の第Ⅷ因子を毎日注射する方法を比較する研究です。免疫寛容を達成した後、あなたのお子さんはその直後から引き続いて 12 ヶ月間治療を継続することになります。あなたのお子さんはこの研究にとってもよく適した候補であるように思われます。

この研究では、あなたのお子さんはこのような投与スケジュールの一方に無作為に割付けられます。無作為割付けは、コンピューターによる“コイン投げ”で行なわれ、特別な医師、看護婦、親、製剤メーカーによって行なわれるのでありません。免疫寛容の進み具合をチェックするために、第Ⅷ因子値やインヒビター値を測定するための血液検査は決められたスケジュールにしたがって行なわれます。この研究を行なう期間、あなたの選択により、いつも使っている銘柄の製剤をこのまま続けるか、あるいは高純度の製剤に切替えることができます。

あなたのお子さんを参加させることについて同意をする前に、次の得失について良くお考え下さい。この研究で提供する治療法は、他の免疫寛容を得るための治療法よりも良いかもしれません。この研究で提供される治療法はインヒビターの排除を目的としており、他の治療法である“バイパス”とは全く異なります。あなたのお子さんがこの研究に参加することから直接利益を受けることは無い

も知れませんが、どのようにすればインヒビターの治療がもっと有効であるか、あるいはもっと効率的であるかについてこの研究から得られた知識が、将来、他のお子さんを助けることができるかも知れません。好ましくない点は、あなたのお子さんが免疫寛容療法を受けない場合、あるいはこの研究に参加せずこの治療を受ける場合よりも、高い頻度で、血液検査を行なうことと、受診している血友病治療センターに行くことです。

あなたのコメント、質問、参加を是非お願いします。どうぞ、もっと多くの情報を得るために、血友病治療専門医や掛かりつけ小児科医に会うことを嫌がらないで下さい。

説明・同意書の見本(米国)

研究参加のための説明と同意

免疫寛容導入に関する国際的な無作為化比較対照試験

I .

この科学的研究の目的:あなたのお子さんをこの科学的研究に参加するよう、お願いしています。この理由は、お子さんが7歳あるいはこれ以下で、重症血友病Aと診断され、インヒビターの存在が24ヶ月未満ものの間、5-100 ベセスダ単位であるためです。お子さんは無作為に、1または2の治療法へ割付けられます。1の治療法は第Ⅷ因子 50IU/kg を週に3回使用し、2の治療法では 200IU/kg の第Ⅷ因子を毎日1回用います。この研究の目的は、ふたつの治療法が同じように有効であるか、あるいは一方の治療法が他に優れているかを確認することです。お子さんは治療に成功しない場合、またはその治療法が有効でないと見なされるまで、33ヶ月間免疫寛容導入を続けます。もし、あなたのお子さんの治療が成功した場合には、インヒビターの再発を確認するために、引き続き、9-12ヶ月、週に3回の第Ⅷ因子投与を継続します。

II .

背景:重症または中等症の血友病Aの小児の約 33%がインヒビターを発生します。インヒビターとは抗体のことで、出血の治療のために注射した第Ⅷ因子を中和して無効にします。血友病でインヒビターを有している子供では、止血のために様々な治療法が用いられますが、これらの治療法では、満足できる止血管理ができません。この結果、コントロールし難い出血の合併症が高頻度で残ります。したがって、現在では、免疫寛容療法によりインヒビターを排除することが、最良の、ただし長期間を要する治療法とされています。“免疫寛容”とは、体がもはや外から投与した物質(この場合は注射した第Ⅷ因子です)を認識しなくなったことの意味です。この状態は、もはやその物質を体が中和しようとしなくなるまで、長期にわたり継続して“外部”からの物質に曝露することにより、達成することができます。免疫寛容導入療

法は、長年、多くの治療医に用いられてきました。全体としての成功率は同じようですが、どの治療法が最も効果的で、最も費用が掛からないかについては、分かっていません。

- Ⅲ. **どのようなことが行なわれるか:**あなたのお子さんは、高用量による治療法または低用量による治療法へ無作為に割付けられる 150 人の患者さんの 1 人となります (50IU/kg の第Ⅷ因子を週に 3 回用いる 75 人と 200IU/kg の第Ⅷ因子を毎日用いる 75 人)。ふたつの治療法の有効性、治療に成功するまでの期間、合併症、再発率、費用について、検討します。あなたのお子さんに用いる第Ⅷ因子の種類は、あなたのお子さんの主治医の判断にしたがって決められます。製剤の種類を大きく変更することは、試験期間には認められません。免疫寛容療法研究は、あなたのお子さんのインヒビターが診断されてから、24 ヶ月以内に行なわれます。

あなたのお子さんがインヒビターを検出しなくなるまで、あるいはお子さんの試験を中止するまで、またはこの治療が失敗と判断されるまで、および 33 ヶ月間の免疫寛容療法を完了するまで、この治療は継続されます。あなたのお子さんにとっての治療が成功した時は、治療を止めてからインヒビターが再発したかどうかを確認するために、さらに 12 ヶ月間、週に 3 回第Ⅷ因子を用いる治療を継続します。中心静脈カテーテルを挿入している場合は中心静脈カテーテルからあるいは静脈から、最初の 4 週間は 2 週毎に、それ以後は、第Ⅷ因子を投与した後の第Ⅷ因子の力価と半減期が正常化するまで、および週に 3 回 25IU/kg の第Ⅷ因子のルーチン投与にするまでの間、毎月、血液を採取します。インヒビター陰性の結果がでてから 1 ヶ月以内に、インヒビターの測定を繰り返し、第Ⅷ因子の回収率を測定します。回収率が正常であることが認められてから 2 週以内に、インヒビター消失したことの妥当性を確認する目的で、第Ⅷ因子の補充療法を 3 日間中断した後に、第Ⅷ因子の半減期の検査を行ないます。もし、回収率が正常でない場合は、正常化するまで、1 ヶ月毎に、この検査を繰り返して行います。もし、半減期が正常と認められない場合には、正常化するまで 3 ヶ月ごとに半減期の検査を繰り返し行ないます。

- Ⅳ. **可能性のある利益:**この研究に参加することによって、あなたのお子さんに直接利益になることはありません。しかし、お子さんからインヒビターが無くなったなら、出血の治療あるいは出血の予防に第Ⅷ因子製剤を用いる方法が可能となることは、あなたのお子さんにとっては特筆すべき利益となる筈です。血友病でインヒビターを有する小児において免疫寛容を導くための対費用効果の最も良い治療法を見出すことにより、これから生まれる子供達のために、この治療法を改善して行なうことができます。

- Ⅴ. **可能性のある危険性と不快感:**あなたのお子さんは、静脈の針を刺した箇所に出血と軽度の痛みとを生じます。不快感を最小とするために、麻酔薬を使うことがあります。7 歳以下のこどもでは、投与に適した静脈の確保ができる場合もありますが、こどもによっては、特に高用量治療を行なうこどもでは、中心静脈からの投与を行なう器具を設置することが必要な場合もあります。中心静脈カテーテルの挿入により、針刺しによる不快感が減ります。中心静脈カテーテルの挿入は、お子さんの

治療医が決定します。この装置の設置の際は、血友病でインヒビターを有する患者では小手術による出血と麻酔の危険性を招く可能性があります。さらに、中心静脈からの投与装置をつけた子供は、入院が必要な感染症に罹りやすく、抗生物質の投与や、おそらく中心静脈カテーテルの抜去や交換が必要となることもあります。

VI. その他の治療法:あなたのお子さんが、免疫寛容導入療法を受けないことを選ぶこともできます。あるいは、あなたは、あなたのお子さんがこの研究とは関係のない免疫寛容療法を受けることを選ぶこともできます。インヒビターを有するため第Ⅷ因子に対して反応しないこどもの血液を凝固させることができる製剤を用いることもできます。しかしながら、これらの製剤は、第Ⅷ因子よりも有効性は低く、高額な費用を要します。

VII. 記録の秘密保持:この研究から得られたいかなる情報についても秘密は保たれます。また、あなたのお子さんの身元は秘密にされます。どのこどもも確認番号を持ち、全ての身元を確認できる情報は解析用のデータから取り除かれます。この研究から作成されるいかなる報告書あるいは出版物においても、あなたのお子さんの身元を秘密にします。しかし、この書類に署名することにより、法により、_____施設内審査委員会に対して、あなたは、あなたのお子さんについて医師が記録することを許可したことになります。もし、この研究から得られた情報が公表される場合には、あなたのお子さんを名前から特定することはしません。

VIII. 研究に関連する損害:この研究に参加したことにより直接受けた損害は、いかなるタイプのものであっても、この損害が_____の使用人による過失の直接の結果であることが証明されない限りは、補償されません。

IX. 疑問に対する回答および研究による損害の確認:あなたのお子さんの管理と治療に責任を有する医師_____は、この科学的研究においてのあなたのお子さんへの参加に係わるどのようなあるいは全ての疑問に回答してきました。もし、今後も何か疑問に思うことがあれば、または研究に関連した損害が発生した場合には、連絡することができます。

_____, 電話

X. この研究のスポンサー:

X I. 拒否する権利を有する自発的な参加:あなたのお子さんのこの研究への参加は、自発的なものです。あなたは、いつでも、あなたのお子さんについての研究を中止することができます。そのことにより、不利益をこうむることはありません。また、_____において将来行なわれるいかなる治療についても妨げられることはありません。

X II.

施設内審査委員会および公正な第三者機関:この研究は施設内審査委員会により審査され, また承認されたものです。施設内審査委員会の代表者(a representative of that board from research subject's protection office)は, 審査の過程と研究対象者としてのあなたの権利について説明します。施設内審査委員会事務局は_____です。

XⅢ. 参加を継続する意志に関連する情報:あなたのお子さんの担当医師は, あなたのお子さんに関する, この研究を継続することについてのあなたの意志に影響を与える可能性の有る何か新しい情報を入手した場合, あなたにお伝えすることを説明しました。

XⅣ. 研究対象者の基本的人権の宣言:あなたに, 署名済みの同意書のコピーおよび研究対象者の基本的人権の宣言を渡し, またこれらを読み上げました。

XⅤ. 同意書への署名:上記の名前の研究者は, あなたのお子さんの疑問に対してお答えします。また, あなたは, あなたのお子さんがこの研究において研究対象者となることを同意しました。

国際研究による免疫寛容導入療法に関する無作為化比較対照試験

患者に対する説明文書

第2版 2000年 8月 31日

患者さんのご両親様

或る科学的な研究にあなたのお子さんを参加して頂くことをお願いするための説明をします。この許可をするかどうかをあなたが決める前に、なぜこの研究が行なわれることになったのか、この研究にはどのようなことが含まれるのかをあなたがよく理解することが極めて重要です。どうか、時間を掛けてこれから説明します情報を注意深くお読みになって下さい。また、あなたが希望されるならば、このことについて、あなたの友人や関係者および掛かりつけの医師とよく話し合ってください。分からないことが何か有り、さらに多くの情報を望む場合は、血友病センターの担当医師や看護婦に聞いて下さい。

被験者相談室(Consumers for Ethics in Research:CERES)は、「医学研究とあなた」というリーフレットを発行しています。このリーフレットには、臨床研究についてのさらに多くの情報が書かれてあり、あなたが希望する質問についても書かれています。コピーは、CERES, 私書箱 1365, ロンドン N160BWから、入手できます。

なぜ、あなたのお子さんが選ばれたのか？

あなたのお子さんは重症な血友病Aですが、最近、第Ⅷ因子インヒビターを持っていることが発見されました。このインヒビターは、お子さんの出血の治療をする際、第Ⅷ因子の注射を無効にし、また、治療を極めて困難にします。インヒビターを持つことは、血友病では重篤かつ極めて重大な生命を脅かすような合併症です。インヒビターはできる限り早期に治療すべきです。

14ヶ国の、第Ⅷに対するインヒビターを有している150人のこどもにこの研究に参加することを願います。予定です。

国際ITI研究(International Immune Tolerance Study)は、国際血栓止血学会の後援のもとに、各国の多数の研究者によって組織化されています。この研究はいかなる第Ⅷ因子製剤の製造業者により組織化されたものではありません。

この研究の目的は何か？

第Ⅷ因子インヒビターを取り除くために通常行なわれる治療には、いわゆる“免疫寛容導入療法”が含まれます。免疫寛容というのは、体の免疫系が、投与された第Ⅷ因子を受容れ、寛容となることを意味します。このことにより、インヒビターは消失し、患者は第Ⅷ因子に対して正常に反応するようになります。

体重1kgあたり50単位の第Ⅷ因子を週に3回使用するものから、体重1kgあたり200単位を毎日用

いるものまでの種々の治療法がこれまでに用いられてきました。大部分の患者では、治療開始6から12ヶ月間で、第Ⅷ因子に寛容となります(すなわち、これらの患者のインヒビターが消失した)が、より抵抗性を示す患者の一部は寛容を達成するまでに2年以上の治療が必要となる可能性があります。インヒビターを有することの10から20%は、通常極めて高値のインヒビターを有することもあり、免疫寛容導入療法に対し反応できません。

この研究に参加した場合、こどもに何が起こるのか？

第Ⅷ因子の理想的投与量や投与頻度については分かっていません。1種あるいはもうひとつの治療法が既にインヒビター治療をするための標準的な方法となっています、これらの治療法を比較するために行なわれた適切な臨床試験はこれまでに行なわれていません。

高用量による治療法では、低用量による治療法よりも早く治療に成功する可能性があります、この治療法はより高頻度に注射する必要があります。また、一方の治療法が他の治療法よりも優れていることを信じさせる理由については、我々は知りません。

国際ITI研究は、免疫寛容導入する目的で、33ヶ月間、第Ⅷ因子を週に3回体重1kgあたり50単位注射と毎日1回体重1kgあたり200単位注射し、比較します。免疫寛容となった後、あなたのお子さんは引続き12ヶ月間の治療を行ないます。

この研究では、あなたのお子さんは、ふたつの投与スケジュールのうちのひとつに、無作為に割付けられます。すなわち、あなたのお子さんは高用量による治療または低用量による治療を受けるように、無作為に割付けられるということです(丁度、コイン投げのように)。これは、ふたつの治療法を互いに適切に比較することを確実にするために必要な方法です。無作為化の方法はコンピューターを用いて行なわれ、特別な医師または看護婦により行なわれるものではありません。第Ⅷ因子の力価およびインヒビター値などの血液検査は、免疫寛容の進み具合をチェックするために決められたスケジュール(月に1回)にしたがい行なわれます。この研究の期間、お子さんが通常使っている銘柄の第Ⅷ因子製剤を続けて使用するか、あるいはあなたの選択した高純度の第Ⅷ因子製剤へ変更することができます。

参加することによる可能性のある危険性は何か？

カテーテルを設置していないお子さんのうちの何人かは、免疫寛容療法のための第Ⅷ因子の投与および血液検体の採取を容易にするため、中心静脈カテーテルの挿入が必要となる場合もあります。このカテーテルは、数ヶ月間設置したままにしておき、時には第Ⅷ因子の予防投与にも使います。このカテーテルの挿入は全身麻酔下で行なわれる外科手技であるため、すべての外科手術に伴う危険が考えられます。また、そのお子さんがこの研究への参加の有無に係わらず、免疫寛容療法用としても用います。主なカテーテルによる危険性は、感染症を発生し抗生剤の投与が必要となること、あるいはカテーテルを抜去することです。

その他の治療法／参加することによる利益

この研究に参加することに同意する前に、次の点についてよく考えて下さい。免疫寛容療法はインヒビター治療の標準的な方法であるため、あなたがこの研究に参加することに同意するか否かに拘らず、あなたのお子さんには免疫寛容療法を行います。この研究で行なわれる治療法は他の免疫寛容療法よりも優れている可能性があります。この研究で提供される治療法は、インヒビターの排除を目的としており、他の治療法である”バイパス“とは異なります。

あなたのおさんは、直接この研究に参加したことによる利益を受けない可能性があります、どのようにすればインヒビターの治療はより効果的であるか、またより効率的かについて、この研究から得られた知識が、将来、他のこどもを助ける可能性があります。この研究に参加する際は、あなたのおさんが治療を受けている血友病センターに、今よりも高頻度に訪問すること、今までよりも高頻度に血液検査を行なうこと(月に1回)となります。ただし、あなたのおさんがこの研究に参加しないで免疫寛容導入療法を受けることになったとしても、この血液検査と病院訪問は必要です。

新しい情報が得られた時に何が行われるか？

この研究のプロジェクトを行なっている期間、時々、この治療法に関し研究しておかなければならない新しい情報が得られることがあります。このような場合には、あなたのおさんの治療にあたっている医師は、そのことをあなたに連絡します。また、あなたがこの研究におさんを継続して参加させることを希望するかどうかについて、あなたと話し合います。もし、あなたがこの研究を中止することを決める場合は、あなたのおさんの治療をしている医師は、あなたのおさんの管理をこれからも続けることについて、あなたの同意をお願いします。もし、あなたが研究を続けることを決めた場合は、あなたに、現在の同意書に署名して頂くことをお願いします。

また、あなたのおさんの治療にあたっている医師が、この研究を中止することが、あなたのおさんにとって最も利益が高いという新たな情報を受け取った時には、医師は治療の中止を決めます。この医師(彼/または彼女)はその理由を説明し、あなたのおさんの管理を継続するために準備をいたします。

なぜ、研究に参加しなければならないのか？

この研究に参加することは完全な自発によるものです。あなたには、あなたのおさんについて行なう研究を、いつでもまたその理由を表明することなく、中止させる権利があります。

研究への参加を拒絶することは、その治療センターがあなたのおさんに将来行う治療に対して何ら悪い影響を与えません。

また、あなたのおさんの治療を行っている医師は、研究を中止することがおさんにとって最良の利益となると感じた時には、中止する権利を有しています。

何か良くないことが起こった時？

用心しなければならないことが起こった場合、この研究期間にあなたのお子さんの安全性を確認します。

この研究に参加することによって起きた損害はどのようなものであっても、英国製薬工業協会 (ABPI) のガイドラインに準拠して補償されます。このガイドラインのコピーは、お求めにより差し上げます。もし、あなたのお子さんが誰かの過失により損害を受けた場合は、あなたは法的行動 (legal action) を行う基盤を得たことになります。損害の有無に拘らず、あなたがこの研究期間に受けたどのような治療などの方法について何か不満と思った時は、正常な英国健康サービス (National Health Service) の説明組織に相談して下さい。

この研究に参加したこどもの秘密は守られますか？

この研究期間にあなたのお子さんについて集められた全ての情報は、厳密に秘密が守られます。血友病センターから研究センターに送られたお子さんの医学的記録から得られた如何なる情報についても、確認する際は研究番号とイニシアルによって行われます。したがって、この情報は匿名です。電子的にインターネットを用いて研究センターにおくられる情報も匿名です。このデータは、さまざまなコード化された文字や安全な装置を用いて、確実に暗号化されてインターネットで送られます。

データを管理しているセンターは、各製薬企業の製品の使用情報とともに、免疫寛容導入療法の成果についての匿名のデータを各製薬企業に提供します。

こどもの治療をしている医師はこの研究に参加することにより金銭的支払いを受けているか？

血友病センターは、この研究組織から、センターがこの研究に参加することに要する費用をまかなう金銭の支払いを受けます。個人に対する金銭的支払いはありません。

もし、あなたのお子さんがこの研究に参加することによって、余分な経費が生じた場合には、それらは研究組織の側から返金されます。

あなたのコメント、疑問と参加を是非お願いします。血友病センターの職員に会い、これ以上の情報を貰うことを嫌がらないで下さい。

研究を行っている施設の番号：

研究者：

研究協力看護婦：

この説明文書を読む時間を持って頂き、ありがとうございます。もし、あなたが、あなたのお子さんをこの研究に参加させることについて同意を与える場合には、この説明文書と、署名した同意書のコピーを差し上げます。

研究者名：

血友病所長：

補遺 2:ヘルシンキ宣言

ヒトを対象とする医生物学的研究に携わる医師に対する勧告

フィンランド、ヘルシンキの第 18 回 WMA 総会で採択, 1964 年6月

東京の第 29 回 WMA 総会で修正, 1975 年 10 月

イタリア、ベニスの第 35 回 WMA 総会で修正, 1983 年 10 月

香港、九龍の第 41 回 WMA 総会で修正, 1989 年9月

南アフリカ共和国、サマーセットウエストの第 48 回 WMA 総会で修正, 1996 年 10 月

緒言

人々の健康を守ることが医師の使命である。医師は、この使命達成のために、自分の知識と良心を捧げるべきである。

WMA のジュネーブ宣言は、「私の患者の健康を私の第一の関心事とする」という言葉で医師に義務を負わせている。また、医の国際的倫理基準では、「医師は、患者の身体的および精神的な状態を弱める影響をもつ可能性のある医療に際しては、患者の利益のためにのみ行動すべきである」と宣言している。

ヒトを対象とする医生物学的研究は、診断、治療および予防の方法の改善と、病気の原因および病因についての理解を目的としなければならない。

今日の医療においては、大部分の診断的、治療的または予防的な方法は、何らかの危険を伴う。このことは、特に医生物学的研究の場合にあてはまる。

医学の進歩は研究に基づくが、この研究は、最終的にはヒトを対象とした実験に部分的に依存せざるを得ない。

ヒトを対象とする医生物学的研究の分野では、目的が本質的に患者のための診断あるいは治療のためである医学的研究と、その本質的目的が純粋に学術的であって、研究の対象となるヒトにとっては診断また治療において直接的価値のない医学的研究との間には、根本的な区別を認めなければならない。

環境に影響を及ぼす可能性のある研究の管理と実施においては、特別の注意が必要であり、また、研究に用いる動物の愛護も尊重されなければならない。(訳註:欠)

実験室内での研究の成果を人類に応用することは、科学的知識を深め、人類の悩みを救うというこ

とが本質であるので、WMAは、ヒトを対象とする医生物学的研究に携わるすべての医師の指針として、次のような勧告を用意した。これらの勧告は、今後も引き続き検討されなければならない。ここに素案として提示した基準は、全世界の医師にとっての指針のひとつにすぎないことが強調されなければならない。医師は、自国の法律のもとにおける、刑事、民事および倫理上の責任を免れない。

1.基本原則

ヒトを対象とする医生物学的研究は、一般的に受け入れられている科学的原則に従い、適切に行われた研究室における実験、動物実験ならびに科学文献による完全な知識に基づくものでなければならない。

ヒトを対象とする個々の研究の計画および実施は、実験計画書に明確に記載され、この実験計画書は、研究実施者および責任をもったスポンサーから独立した、特別に任命された委員会に提出され、検討、コメントおよび指導を受けなければならない。ただし、この独立した委員会は、研究が実施される国の法律、規則に従っていないなければならない。

ヒトを対象とする医生物学的研究は、科学的資格をもつ人によって、臨床的に能力のある医療担当者の監督のもとにおいてのみ行われなければならない。研究の対象である、ヒトに対する責任は、常に医学的資格を有する者にあり、たとえその研究の被験者の同意があったとしてもその被験者には決して責任はない。

ヒトを対象とする医生物学的研究は、その研究の重要性を被験者に起こり得るリスクと比較考慮したうえでなければ、合法的に行うことはできない。

すべての医生物学的研究は、被験者または他の人々に対して、予知できる利益と予想にとつては診断また治療において直接的価値のない医学的研究との間には、根本的な区別を認めなければならない。

被験者が自分の人格のすべてを守る権利は、常に尊重されなければならない。被験者のプライバシーを尊重し、その身体、精神の両面にわたる本来のすがた、およびその人格に対して研究が与える影響を最小限に留めるためには、あらゆる予防手段を講じなければならない。

医師は、ヒトを対象とする研究において、自信をもって危険性を予知できる場合以外は研究を行うことを差し控えるべきである。起こりうる利益よりも危険性が高いということが分かった場合は、医師はいかなる研究も中止すべきである。

研究成果の発表に際しては、医師は結果の正確性を守る義務がある。発表のために、この宣言にもられている原則に従っていない研究の報告を受け入れてはならない。

ヒトを対象とする研究においては、被験者は、その研究の目的、方法、予想される利益と、研究がもたらすかもしれない危険性および不快さについて十分な情報を与えられなければならない。被験者は、この研究への参加を断る自由をもち、参加していても、いつでもその同意を撤回する自由があるという情報を与えられなければならない。そのうえで、医師は被験者の自由意志によるインフォームド・コンセントを、望ましくは書面で入手すべきである。

血被験者からインフォームド・コンセントを得る際に、医師は、被験者がその医師に依存した関係にある場合、または強制されて同意することのある場合は特に注意しなければならない。このような場合、インフォームド・コンセントは、この研究に携わっていない、しかも上に記した両者の正式関係には全く関与していない医師によって得られなければならない。

法的無能力者の場合は、インフォームド・コンセントは、その国の法律に従って、法的保護者から入手すべきである。被験者が身体的精神的無能力者、あるいは未成年者であるため、インフォームド・コンセントを得ることが不可能な場合は、その国の法律に従って、責任ある親族による許可が被験者による許可の代わりになる。’実際に、未成年者から同意を得られる場合は、未成年者の法的保護者からの同意を入手する以外に、未成年者からも同意を得なければならない。

研究計画書には、この宣言に明言されている倫理的配慮が常に含まれていなければならない、またこの計画書は、この宣言にある基本的原則に従うものであることを明示しなければならない。

Ⅱ．専門職としてのケアと結びついた医学研究(臨床研究)

病人の治療に際して、新しい診断法や治療法が生命の救助、健康の回復、または苦悩の軽減になると医師が判断した場合は、それを自由に用いるようにしなければならない。

新しい方法により、起こる可能性のある効果、危険性、および不快さを、現行の最良の診断法および治療法による利点と十分比較検討しなければならない。

いかなる医学研究においても、どの患者も一対照群があればそれを含めて一現行の最善と証明されている診断法および治療法を受けることができるという保証が与えられなければならない。これは、立証された診断法あるいは治療法が存在しない研究段階における非活性プラシーボの使用を除外するものではない。

患者が研究に参加することを拒否することによって、患者対医師の関係は決して妨げられてはならない。

医師がインフォームド・コンセントをとらないことが本質的であると考える場合は、その決定に関する

特別な理由を1の基本原則の第2項に述べてある独立した委員会に伝えるため、実験計画書にそのことを明記しなければならない。

医師は、新しい医学知識を得るという目的をもって、臨床研究を専門職としてのケアと結びつけることができる。しかしこの場合、この研究が許されるのは、患者に対して診断および治療において価値があるという可能性のゆえに正当化される場合に限られる。

Ⅲ. ヒトを対象とした非治療的医生物学的研究(非臨床的医生物学的研究)

医学研究をヒトに対し純粋に科学的に応用する場合には、その医生物学的研究が実施されている被験者の生命および健康の擁護者となることが医師の義務である。

被験者は、健康な人か、または患者で実験計画がその患者の病気と関係のない場合、自発的意志により研究に参加するものでなければならない。

研究者あるいは研究チームは、研究を続けることが被験者に有害になると判断すれば、それを中止すべきである。

ヒトを対象とした研究において、被験者の福利に対する配慮よりも、科学的、社会的な利益を決して優先させてはならない。

補遺 3 : 主な研究者、研究コーディネーターおよびデータ安全性モニタリング委員一覧

Dr CRM Hay : Manchester Haemophilia Comprehensive Care Centre,
University Dept of Haematology, Manchester Royal
Infirmary,

Oxford Road, Manchester, M13 9WL, UK.

Phone: (+44) 161 276 4727

Fax: (+44) 161 276 4814

Home: (phone/fax) (+44) 925 75 5173

E-mail: CHAY@fs3.scg.man.ac.uk

Dr Donna M DiMichele : Regional Hemophilia Diagnostic and Treatment Center,
The New York Presbyterian Hospital-Cornell Medical Center,
525 East 68th Street, Room P695,
New York, New York 10021, USA,
Phone: (212) 746-3418 Fax: (212) 746-8986
E-mail: dmdimich@med.cornell.edu

Dr EP Mauser-Bunschoten : Van Creveldkliniek,
Academische Ziekenhuis Utrecht,
Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, Netherlands.
Phone: 030-2508450 Fax: 030-2505438
E-mail: E.MauserBunschoten@umcutrecht.nl

International Study Co-ordinator

Janet Goldstone : Manchester Haemophilia Comprehensive Care Centre

University Department of Haematology
Manchester Royal Infirmary
Oxford Road Manchester M13 9WL, UK
Phone (+44) 161 276 4178 Fax (+44) 161 276 4814
Email: janet.goldstone@cmmc.nhs.uk

Data Manager

Jason Keegan : Manchester Haemophilia Comprehensive Care Centre
University Department of Haematology
Manchester Royal Infirmary
Oxford Road Manchester M13 9WL, UK
Phone (+44) 161 276 6724 Fax (+44) 161 276 4814
E-mail : Jason.keegan@cmmc.nhs.uk

US Study Co-ordinator

Ilene Goldberg, RN : Regional Hemophilia Diagnostic and Treatment Center
New York Presbyterian Hospital-Weill Cornell Center
525 East 68th Street, Room P695
New York, NY 10021
Phone (212) 746-3463 Fax (212) 746-8986
Email: igoldber@nyp.org

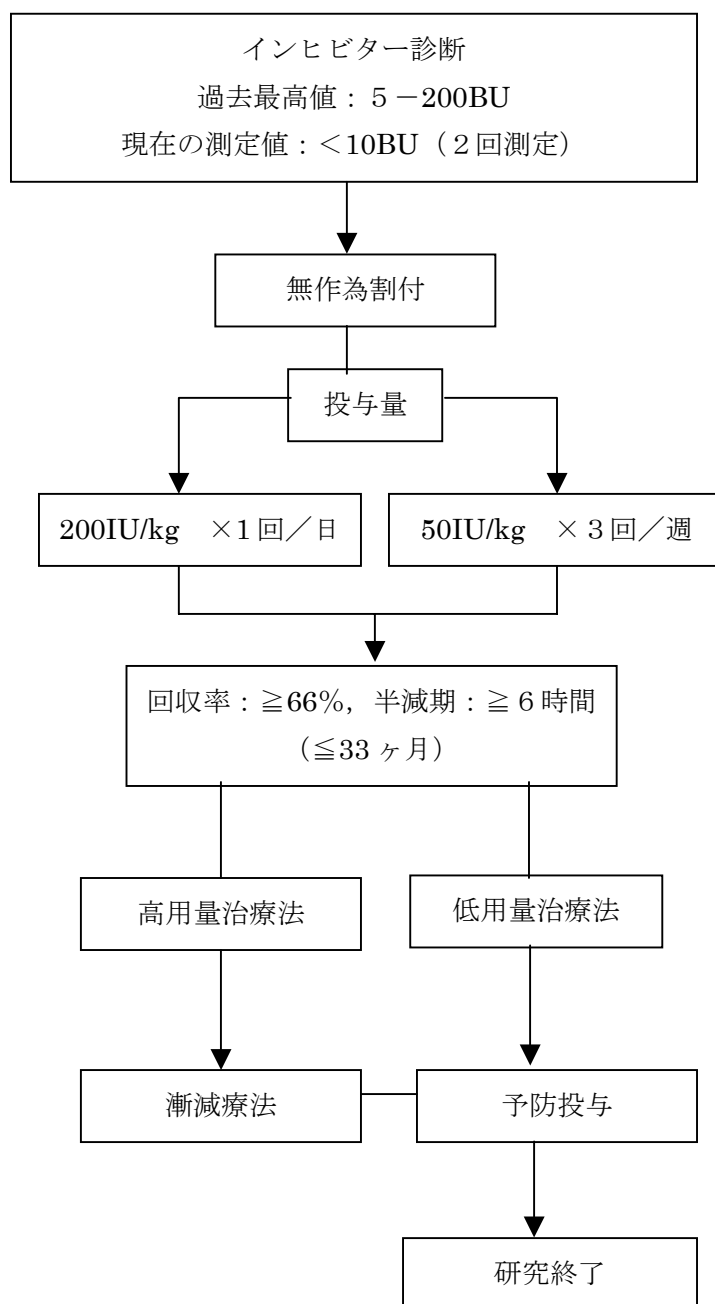
Data Monitoring Committee:

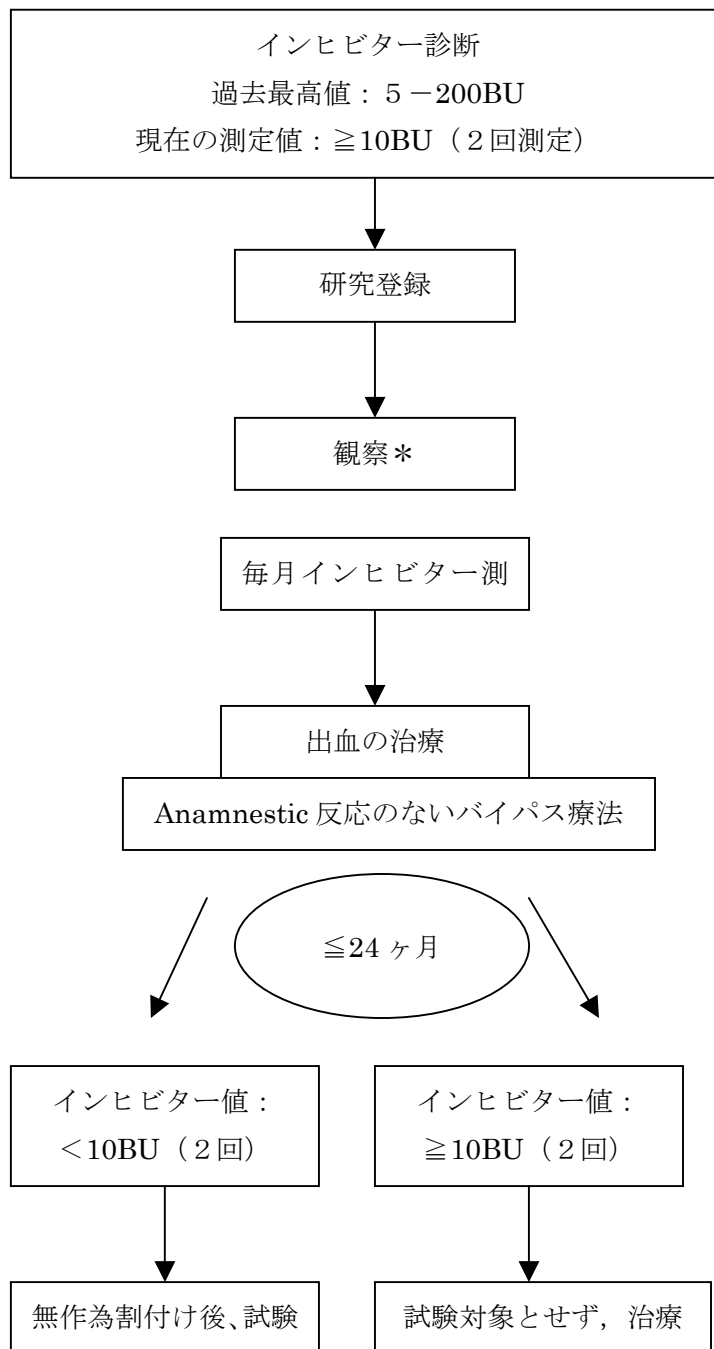
Prof L Aledort : Mount Sinai School of Medicine.
One Gustave Levy Place,
Box 1006,
New York, NY 10029,
Phone: 212 241 7971
Fax 212 987 3326
Email: Louis.Aledort@msnyuhealth.org
Fax 31 20 691 9658

Prof Alan Giles : Alan Giles
La Côte
38320 Herbeyss
FRANCE
Tel: 33 (0) 4 76 73 60 85
Fax: 33 (0) 4 76 73 60 90
Email Alan.Giles@wanadoo.fr

Prof Inge Sharrer : Theodor Stern Kai 7,
Frankfurt/Main 60596
Frankfurt, Germany
Phone 0049 69 6301 5051
Fax 0049 69 6301 6738
e-mail Scharrer@3-med.klinik.uni-mainz.de

補遺 4(A):試験のフローチャート



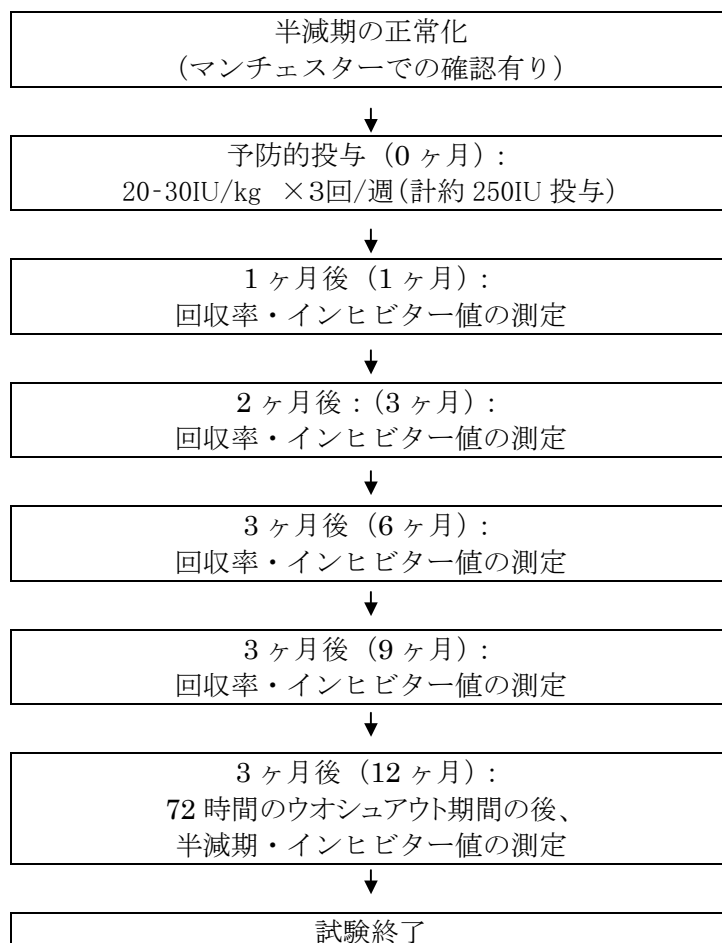


*自然にインヒビターが低下するまでデータを集める

（舞坂訳）

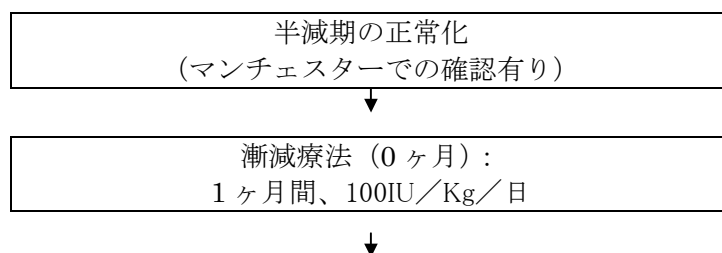
補遺 4(B) : インヒビター再発の確認(予防的投与のフローチャート)

低用量治療群の場合のフローチャート



(訳注：月数の記載方法を、高用量治療群の場合のフローチャートにおける記載方法に準じて訂正しました)

高用量治療群の場合のフローチャート





補遺 5: 重篤な有害事象のモニタリング用テンプレート

Template for Monitoring Serious Adverse Events.

Centre No:

Patient No.

Date SAE received by Manchester:

Date Reported To Data Safety Committee:

Date Initial Response Expected from Data Safety Committee:

Event Date:

Hospitalised: Yes / No

Admission Date:

Discharge Date:

Details of Event:

Comments from Data Safety Committee and further enquiries:

Response from Central Study Coordinating Centre To DSC enquiries:

Decision from Prof Louis Aledort (delete as required)	
Date:	
SAE: Yes / No	Study Related: Yes / No
Product Related: Yes /No	

Decision from Prof Alan Giles (delete as required)	
Date:	
SAE: Yes / No	Study Related: Yes / No
Product Related: Yes /No	

Decision from Prof Inge Scharrer (delete as required)	
Date:	
SAE: Yes / No	Study Related: Yes / No
Product Related: Yes /No	

Final DSC Decision from Chairman (delete as required)	
Date:	
SAE: Yes / No	Study Related: Yes / No
Product Related: Yes /No	

Chairman's Recommendations (if any):

SAE resolved: Yes / No	Date Resolved:
------------------------	----------------

Adverse Event Reported to Investigators	Date:
---	-------

Principal Investigator signature: _____ Date: _____

⋮

補遺 6: データ安全性モニタリング委員会 (DMC)

定義と略語

中央研究センター (CSCC)

マンチェスターが中央研究センターとして計画をたてる。ここが、データモニタリング委員会のすべての活動、研究記録(コピーを含む)を保管している。

センターの所在地、電話番号は補遺3に記載されている。

主要研究者 (PI)

主要研究者は Drs.Charles Hay , Dr.Donna DiMichele, Dr. EP Mauser Bunschoten である。彼らの責務はプロトコールに詳しく記載されている。

連絡先は補遺 3 に含まれている。

研究コーディネーター (SC)

研究コーディネーターは Ms. Janet Goldstone である。

連絡先は補遺 3 に含まれている。

研究協力医師 (CCI)

研究協力医師は個々の研究機関と中央研究センター、更には人権倫理委員会との連絡を取る責務がある。

DMC の構成

研究に参加していない専門家から成る。メンバーは Prof. Lou Aledort (会長)、Prof.Alan Giles、Prof. Inge Sharrer である。

委員会の目的

- 被験者の安全性の確保
- 報告されたすべての有害事象の調査
- すべての有害事象について迅速に再調査し評価する。
- この有害事象が治験薬に関係するか否かを、各施設研究者と委員会の推薦する主要研究者にただちに通知する。
- 研究の質の保証
- 選択基準／除外基準 事項の確認
- プロトコールごとの治療スケジュールと投与量の確認
- プロトコールごとの検体とデータの収集の確認
- 研究における有効なエンドポイントの評価

委員会の権限

- 委員会は PIsと CCI がプロトコルを遵守し、もし従っていなければ、従うように勧告する権限がある。
- 委員会は、安全性・プロトコル遵守・重要な成功／失敗という理由に基づいて、個々の施設の参加あるいは早期段階での終了を勧告する責任と権限がある。
- ほとんどの採決は委員会の推薦を原則とする。

モニタリング委員会の会合

委員会は少なくとも一年に一回、委員長が必要と判断した場合はその都度、開催する。会議は対面でも電話による遠隔会議でもよい。各会議において、議事録を用意し原本は SCC に、写しはPIs に渡す。

DMCの業務手順

有害事象のモニタリング

有害事象は次のように分類される

- 重篤な有害事象 (SAE) は以下にあげる事象の一つかそれ以上の結果として定義される
 - 永続的あるいは顕著な致命的障害／機能不全
 - 被験者の入院の延長
 - 生命を脅かす事象、研究者の判断で死に瀕する危険性がある場合に定義される。これは、予測できる死は含まない。
 - 不慮の死
- 重篤でない有害事象 (NSAE) は次のように定義される
 - 試験薬との関連性に関わらず、予測できない有害な反応 (SAEとしては、言及されない。)
 - 上記SAEの基準を満たさないもの

CCIは有害な反応を、重篤か重篤でないかに関わらず全て中央センター(マンチェスター)に報告しなければならない。電子症例報告書の使えるところならどこでも可能である。
(www.Itistudy.com)

電話(+44 161 276 4812)かFAX(+44 161 276 4814)でもよい。電話の場合は常に、住所・FAX・E-mailを書きしておく。E-mailの場合、受領の返信は自動的にCCIに送られ、報告書はDMCの会長に、彼が不在の場合は代理人に送られ、PIへはその写しが送られる。

すべての重篤な有害事象は、CCIがそれに気づいてから 48 時間以内に報告されなければな

らない。

重篤でない有害事象は、研究者がそれに気づいてから7日以内に報告されなければならない。

重篤でない有害事象の中間報告は、中央研究センターから3ヶ月ごとに送られる。

すべての重篤な有害事象はCCIが中央研究センターに通知してから24時間以内に委員長に報告される。

DMCの委員長あるいは代理人は情報を検討し、本人の裁量で、その情報を検討・対処するために最も早期の段階にDMCの会議あるいは電話会議を招集、話し合うことが出来る。事象が重篤と判断された場合には、規定によりあるいは会長又はその代理人の考えでDMCに報告されてから48時間以内に会議が招集される。DMCの委員長には、以下に示す単独行動の権限がある。

委員長(又は代理人)は、PIsにDMCの調査結果と勧告を通知する。基本的には文書であるが、場合によっては緊急の連絡方法でもよい。しかしながら調査・勧告・対処法に関して十分に完全な報告書を保存しなければならない。

マンチェスターの研究者あるいはその代理人はDMCの委員長に以下のものを文書で確認する。

モニタリング委員会の報告書の受領書

必要ならば、委員会からの勧告手順の承諾書

CCIへの勧告書の送信(有害事象報告書のファイリング)

中央研究センターは対処法と勧告書を含むこのような事象の詳細を、すべての研究者と適切な試験依頼者へ送る。

治験審査委員会の報告方針として、各々のCCI(または代理人)には、通知された重篤な有害事象の発生を倫理委員会に通知する義務がある。

この事象が自分の施設で起こったか、他の施設で起こったかに関わらず通知しなければならない。

必要に応じて委員長が頻回または重篤な副作用の報告について研究の変更または終了のどちらかを視野に入れたプロトコルの見直しを運営委員会に諮問することができる。この場合に両者の合意が得られないときは、モニタリング委員会に最終的な権限がある。(上記、モニタリング委員会の権限参照)

モニタリング計画書の遵守

各々の施設のプロトコルは継続的に中央研究センターのデータに基づいて調査される。

3ヶ月ごとの報告はDMCの委員長と各々独立した施設へSCから提出される。委員長の裁量においてプロトコル不遵守により安全性の問題が生じた場合、その対処が主要研究者らに薦められる。

その方法を主要研究者らが採った場合は、次の 3 ヶ月ごとの報告時に委員長へその方法と結果を報告する。

研究の有効性と安全性

プロトコールによると、最初の 50 例が免疫寛容を得たか治療失敗の定義を満たした後と、更に募集された 100 例が同様の後に、統計解析者 (Sybil Hirsch) が中間解析を行うものとしている。解析は、DMC が安全性の保証において必要と認めればもっと頻繁に行われる。各解析結果は委員長に送られ議論される。これらの結果は委員長より先に PIs や運営委員会、他の研究者と議論されることはない。

中間解析は治験の終了より前に公表されることはない。

もし、中間解析によってプロトコール上の有効性あるいは安全性に関して疑問が生じた場合には、委員長が DMC の他のメンバーとの更なる議論が必要と考え、DMC と運営委員会が共同で正式な調査を行う。二つの治療群の有効性に重大な違いがあるか、研究の一部あるいは全体で重篤な有害事象が多すぎた場合には、必要であれば、DMC は研究を中断する権限がある。

補遺 7: 検体の取扱い方

-70℃で凍結保存させた検体を使用し、その患者が試験を終了した後に、重要な時点でのインヒビター測定値を中央測定センターで確認する。

(測定すべき各々の時点についての詳細はプロトコールを参照のこと)

インヒビター測定値の確認用の検体は、DHLという運送会社に依頼して送付すること。
アカウントの詳細は、マンチェスターの研究センターに問い合わせること。その運送会社
の場合、検体は5日以内に到着する。

検体は凍結保存させるが、ドライアイスを含めずに送付すること。

週末前に到着するように、検体は月曜日に送付すること。

検体を送付する際は、Dr Evelien Mauser-Bunschoten E.MauserBunschoten@umcutrecht.nl
もしくは Els Haan E.Haan@digd.azu.nl に知らせること。

その上、お知らせを次の番号にFAXすること：00 31 30 2508450

検体は下記の宛先に直接送付すること。

Dr Ph de Groot / Mrs B de Weerd

Room G 03.647

Postbox 85500

3508 GA Utrecht

The Netherlands