

研究計画書

「免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血患者を対象とした
531-003/531-004 試験(第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験)終了後の観察研究
(531-005 試験)」

埼玉医科大学総合医療センター・血液内科

研究責任者：木崎 昌弘

Version. 1 2021年 5月25日

Version. 2 2021年12月10日

Version. 3 2022年 9月14日

研究計画書

1. 研究の名称

免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血患者を対象とした 531-003/531-004 試験(第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験)
終了後の観察研究(531-005 試験)

2. 研究組織について

研究代表者：金沢大学附属病院 輸血部 准教授 山崎 宏人
〒920-8641 石川県金沢市宝町 13-1
TEL：076-265-2000(代表)

研究施設事務局：金沢大学 医薬保健研究域医学系 血液内科学 助教 細川 晃平
〒920-8641 石川県金沢市宝町 13-1
TEL：076-265-2000(代表)

研究依頼者：協和キリン株式会社 メディカルアフエアーズ部
〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-9-2 大手町フィナンシャルシティ グランキューブ
TEL：03-5205-7200(代表)

研究事務局：レメディ・アンド・カンパニー株式会社
〒110-0005 東京都台東区上野 1 丁目 1 番 10 号 オリックス上野 1 丁目ビル 5 階
TEL：03-5688-7232

データセンター：株式会社インテリム
〒110-0005 東京都台東区上野 1 丁目 1 番 10 号 オリックス上野 1 丁目ビル 5 階
TEL：03-5688-7232
E-mail：CRPJ-KH002-ALL@intellim.co.jp

統計解析機関：株式会社アイクロス
〒102-0071 東京都千代田区富士見二丁目 10 番 2 号飯田橋グラン・ブルーム
TEL：03-3237-3641

埼玉医科大学総合医療センター 研究責任者：血液内科 医師 教授 木崎 昌弘
埼玉医科大学総合医療センター 研究実施者：血液内科 医師 准教授 多林 孝之
血液内科 医師 助教 永沼 謙

連絡先：埼玉医科大学総合医療センター 血液内科
〒350-8550 川越市鴨田1981
TEL:049-228-3471（平日10：00～16：00）
担当：木崎 昌弘

3. 研究の背景・意義と目的

背景・意義：

日本では、再生不良性貧血(AA : aplastic anemia)は1972年に厚生労働省より指定難病に位置付けられている。日本国内の調査では、2004～2012年で罹患数は約9500人であり、罹患率の男女比は女性が男性より1.16倍高く、年齢別では男女とも10～20歳代と70～80歳代でピークが認められ、高齢のピークの方が大きかった。人口100万人年あたりの罹患率は、日本人が8.2人、アジア全体では4～5人、欧米諸国が1.5～2.5人と報告されており、欧米諸国に比べてアジア圏の罹患率が高いことが知られている。

AAの治療には、血小板輸血や赤血球輸血、顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)等の造血因子に投与といった支持療法と、造血機能の回復を目指した治療として免疫抑制療法、タンパク同化ステロイド療法、造血幹細胞移植がある。AAは重症度によって予後や治療方針が大きく異なるため、重症度別に治療方針が示されている。

日本では、2017年8月に新たなAAの治療薬として経口のトロンボポエチン受容体(c-Mpl)作動薬であるEltrombopag(EPAG)が、2019年6月に皮下投与製剤のトロンボポエチン受容体作動薬であるRomiplostim(ROMI)が承認された。EPAGは免疫抑制療法に不応のAA患者のみならず、免疫抑制未治療のAA患者にも適応を有することから、造血幹細胞移植の対象とならない患者では、抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン(ATG)+シクロスポリンA(CsA)療法に加えて、EPAGの併用が可能となり治療成績が向上することが期待されている。

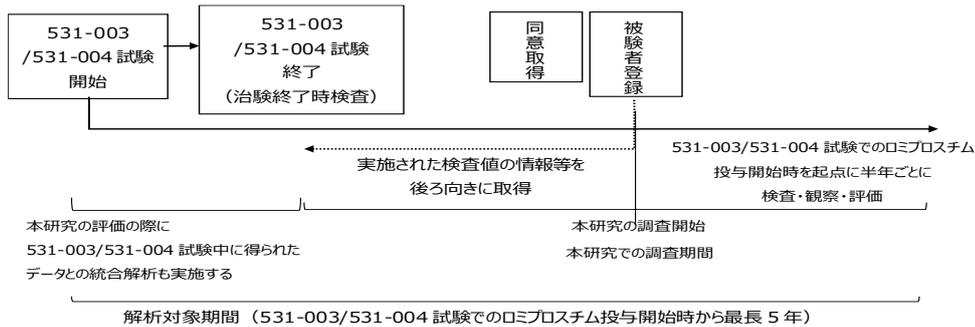
AAの治療においては免疫抑制療法が主要であるが、重症患者においてATG治療は奏効率が悪化する傾向があることが報告されている。そのため、重症患者における新たな治療戦略を考えることは重要な課題である。また、ATGの投与初期では入院が必須であり、ATGの適応に年齢制限はないが、高齢者では合併症のリスクが高いため非高齢者に比べ予後不良であることが報告されている。したがって、個々の患者に適した最良の治療を選択できるように、有効な薬物療法の選択肢を増やすことは、重要な課題であり、臨床的に意義がある。

目的：治験終了後の病状経過、治療の有効性・安全性、別の治療を行なった場合のその有効性・安全性を長期的に観察することを目的とし、治療法を選択する上での重要な情報となる

4. 研究方法

研究デザイン：多施設国際共同観察研究

シエーマ：



研究方法： 研究参加に文書で同意された患者を Electronic Data Capture(EDC)に登録し、通常診療で実施する検査・観察データの入力を行う。当院から他の医療機関に転院した場合、患者の同意と転院先医療機関との契約のもと、転院先医療機関で実施する検査・観察データの入力も行う。本研究では、少なくとも半年に1度の通院にて通常診療の範囲で取得したデータを EDC に入力する。(データがない場合は EDC には空白値とし、本研究のために追加で検査を実施することはない。

項目：合併症・既往歴、診察所見、血液検査所見、有害事象、併用薬など治療内容、輸血

主要評価項目： 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(531-003/531-004試験)でのロミプロスチム投与開始後2年および最長5年後の血液学的反応の有無

副次的評価項目：

- 1) 531-003/531-004試験終了時に血液学的反応が得られた患者の血液学的反応持続期間
- 2) Hb値、血小板数、好中球数の推移
- 3) 血小板／赤血球輸血、G-CSF製剤投与の有無
- 4) CsAの投与量と投与期間
- 5) 骨髄異形成症候群(MDS)/急性骨髄性白血病(AML)への移行有無、新たな染色体異常発言の有無
- 6) 次治療の開始または死亡までの期間
- 7) 全生存期間

5. 研究期間

研究期間：自機関の長の実施許可日 ～ 2025年 6月30日

症例登録期間：自機関の長の実施許可日 ～ 2022年12月31日

観察期間：531-003/531-004 試験でのロミプロスチム投与開始日～2024年8月31日

6. 予定症例数

全体： 45例、当センター： 1例

7. 研究の実施場所

総合医療センター 血液内科 入院・外来

8. 被験者の選択基準・除外基準

適格基準：531-003/531-004 試験に登録された患者のうち本研究への参加に関し、本人からの自由意思による文書同意が得られている患者

531-003/531-004 試験に登録された患者のうち本研究への参加に関し、同意が得られる前に死亡した患者のうち、家族等の代諾者からの同意を取得できた患者、もしくは、オプトアウトによる情報公開で家族等の代諾者からの拒否の申し出がない患者

531-003/531-004 試験に登録された患者のうち本研究への参加に関し、同意が得られる前に死亡した患者のうち、オプトアウト制度がない実施国における参加医療機関において、参加医療機関の倫理審査委員会等で同意プロセス免除が承認された患者

除外基準：研究責任医師もしくは研究分担医師が本研究への参加に対して好ましくないと判断した患者

9. 研究の科学的合理性の根拠

531-003/531-004 試験は治験投与期間あるいは延長投与以降は治験薬の投与は行わないため、治験薬投与期終了後 3 週間の追跡期間を経たあとは治験終了となり、検査値を含む種々のデータは取得しない試験デザインとなっている。そのため、治験薬（ロミプロスチム）投与終了後に効果が得られる患者が存在する可能性や血液学的反応の持続期間、新たな染色体異常の発現や AML/MDS への以降の有無を確認することができない。そのため、新規研究として、531-003/531-004 試験に登録された患者をロミプロスチム投与開始から最長 5 年間フォローアップする観察研究を計画した。

10. 被験者に理解を求め同意を得る方法

本研究の対象患者に対して、担当医は当院研究倫理委員会で承認された説明文書・同意文書に基づき、事前に研究の内容について十分に説明し、患者に対して十分考える時間を与えた後、患者本人の自由意思による研究参加の同意を文書で得る。この際、研究協力者は研究に関する補足的な説明を行うことができる。また、531-003/531-004 試験実施医療機関から他の医療機関に転院する/した場合にも患者の同意を文書で得る。同意文書には、説明を行った担当医および患者が署名し、日付を記載する。なお、研究協力者が補足的説明を行った場合には、同様に署名し、日付を記載する。同意書は複写式とし、担当医は患者保管用の同意文書の写しおよび説明文書を渡す。また、担当医は当院保存用の同意文書を電子カルテにスキャナ保存後原本は研究用ファイルに保管する。

本研究での同意が得られる前に死亡した患者（531-003/531-004 試験中、もしくは、531-003/531-004 試験終了後から本研究での同意を得る前に死亡した患者）から文書または口頭による同意を取得できない場合、オプトアウトにて研究についての情報を患者に公開し、研究が実施されることについて、家族等の代諾者が拒否できる機会を保障する。

なお、公開する情報は、以下の内容を含むものとする。

1. 情報の利用目的及び利用方法
2. 利用する情報の項目

3. 利用する者の範囲

4. 情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称

5. 家族等の代諾者の求めに応じて、研究対象者が識別される情報の利用又は他の医療機関への提供を停止すること及びその求めを受け付ける方法

6. 研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨（他の患者の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られる旨を含む。）及びその入手・閲覧の方法

本研究での同意が得られる前に死亡した患者（531-003/531-004 試験中、もしくは、531-003/531-004 試験終了後から本研究での同意を得る前に死亡した患者）から文書または口頭による同意を取得できず、また、オプトアウト制度がない実施国における参加医療機関において、当該参加医療期間の倫理審査委員会等で同意プロセス免除が承認された場合、531-003/531-004 試験期間中、および、531-003/531-004 試験終了後から死亡するまでの期間に得られた情報を利用する。

1 1. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の取り扱い

本研究は、治療介入を伴わない観察研究のため、研究に参加することによる不利益および危険性は生じない。

1 2. 個人情報の取扱いについて

本研究に利用する情報には、個人が特定できる情報は一切含まず、データセンターより発行される個人識別符号を付与した上で利用する。

当院でも個人が特定できる情報は一切使用せず、データセンターから発行される個人識別符号のみを使用し、個人識別符号と個人を結ぶ対応表や、本研究で収集した情報や資料等は、研究終了後5年間もしくは論文発表後3年間のどちらか遅い方まで血液内科カンファレンス室内の施錠可能な棚に厳重に管理する。保管期間終了後は、個人情報を切り取った上で裁断処理し廃棄する。

1 3. 当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う心身に対する不快な状態

期待される利益：本研究に参加することによる研究対象者の直接的利益はない。

予想される不利益：本研究は治療介入を伴わない観察研究のため、本研究に参加することによる不利益はない。

1 4. 試料の取扱いについて

本研究用に新たに採取する試料はない。

1 5. 病院長への報告内容及び方法。

①研究責任者は、研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えられらるるものを得た場合には、遅滞な

く病院長に対して文書にて報告し、必要に応じて研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更する。

②研究責任者は、研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合には、速やかに病院長に文書にて報告し、必要に応じて研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更する。

③研究責任者は、研究計画書に定めるところにより、研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を病院長に文書にて報告する。

④研究責任者は、研究を終了（中止の場合を含む。）したときは、病院長に必要な事項について文書にて報告する。

16. 利益相反について

本研究は、協和キリン株式会社からの受託研究ため、産学連携活動はありとなる。

埼玉医科大学総合医療センターは、利益相反の問題が重要であることを認識しており、よって当院研究責任者および研究実施者において、本研究に関して問題となる利益相反はないことを表明する。本観察研究は、研究依頼者の協和キリン株式会社から、研究事務局であるレメディ・アンド・カンパニー株式会社への支援および受託研究委託料により実施される。当院は直接、協和キリン株式会社からの資金提供は受けていない。

レメディ・アンド・カンパニー株式会社から当院へ支払われる受託研究委託料は以下のとおり

症例1例あたりの観察期間に応じて ¥26000 / 観察期間1年毎 計5回

17. 研究に関する情報の公開の方法

論文掲載、学会発表

18. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

相談・問い合わせは担当医・責任医師が対応する。

19. 費用負担及び謝礼について

本研究に参加する患者の診療は通常診療と同様に実施され、患者が加入する健康保険および自己負担により支払われる。患者の本研究参加に伴う費用負担があり、必要と判断される場合、研究事務局は当院の規定に基づき負担軽減費として1通院あたり7000円を、当院を通じて支払う。

20. 健康被害や有害事象への対応

本研究は治療介入を伴わない観察研究であるため、研究に伴う重篤な有害事象は発生しない。しかし、本研究観察期間中に発現した有害事象において、重篤の有無を問わず、「有害事象の原因と考えられるもの」として協和キリン株式会社が製造販売する医薬品が記載された場合、その内容をeCRFに入力しデータセンターへ報告する。

2 1. 期待される成果、医学上の貢献の予測について

本研究により再生不良性貧血の治療に関する有益な情報が得られ、有効な治療薬物の選択肢が増えることで、広く患者の社会的な利益につながるものと考えられる。

2 2. 知的財産権について

研究成果の知的財産権は、協和キリン株式会社に帰属する。

2 3. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継が得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的発見も含む。）の取り扱い

該当なし

2 4. 研究に関する業務の一部を委託する場合には、業務内容及び委託先の監督方法

基盤施設研究実施計画書 別冊参照。

当院は、CRC 業務として株式会社 EP 綜合に本業務を委託する。当院研究責任者の管理の下で本業務内容である、同意取得の補助、来院スケジュールの管理、eCRF の作成支援を行う。

2 5. 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

新たに研究計画書を作成し、当院研究倫理委員会で承認を得てから個人を特定できない形にして利用する。

2 6. モニタリングと監査

モニタリング：本研究が適切に実施されるか確認の目的で中央モニタリングを行う。

監査：施設訪問監査

2 7. 教育・研修受講

e-learning受講済み