

施設名：国立病院機構 北海道医療センター
試験名：JSKDC07
版番号：2.1 版
作成年月日： 2014年12月2日

患者さんへ（保護者の方へ）

「小児難治性頻回再発型／ステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象とした
リツキシマブ治療併用下でのミコフェノール酸モフェチルの多施設共同
二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験」

説明文書及び同意書

目 次

1. はじめに	3
2. 臨床試験と先進医療について	3
3. この臨床試験が対象とする病気と治療について	4
4. 試験の目的について	5
5. 試験に参加できる患者さんと参加できない患者さん	5
6. 試験に参加されない場合の他の治療法について	6
7. 試験の方法	6
8. 試験参加による予測される利益と不利益について	12
9. 試験による健康被害に対する治療及び補償	17
10. 新たな情報の提供について	17
11. 試験への参加を中止する場合	17
12. データの利用とプライバシーの保護について	17
13. 先進医療と費用負担について	18
14. 守っていただきたいこと	19
15. 試験参加に対する拒否及び撤回について	19
16. この試験の資金と利益相反について	20
17. 試験計画書等の開示について	20
18. 知的財産権の帰属について	20
19. 臨床試験の倫理審査委員会について	20
20. 試験担当医師と相談窓口	20

1. はじめに

この説明文書は、これから担当医師がお話しする「臨床試験」について説明したもののです。必ず担当医師の説明をうけ、この説明文書をお読みください。

あなたがこれから治療をうける際の選択肢の一つとして、これから説明する「臨床試験」へのご参加をご検討ください。試験への参加は、説明を受けたその場で参加を決める必要はありません。この説明文書を持ち帰っていただき、ご家族の方と相談して決めていただくこともできます。

試験の内容や言葉について、分からぬことや心配なこと、疑問に思ったことなどがありましたら、どんなことでも遠慮なく担当医師までお尋ねください。

なお、この説明文書は高校生以上の患者さんと保護者の方に向けたものとなっています。保護者の方が読む場合は、「あなた」の部分を「あなたのお子さま」に置きかえてお読みください。

担当医師の説明を受け、この説明文書を読み、試験に参加してもよいと思われる場合は、最終ページの同意書にご署名と記入をお願いします。この説明文書と同意書の控えは大切に保管してください。

2. 臨床試験と先進医療について

「臨床試験」とは、子どもの患者さんを含む一般の方々にご協力いただいて、病気の予防や治療の方法を科学的に調べる研究のことです。

現在の医療で受けられる治療の多くは、臨床試験によって進歩してきましたが、より良い医療を行うためには、まだ明らかにされていないことを調べる必要があります。臨床試験を行って、より良い治療法を確立することは医療機関の使命でもあり、患者さんのご協力によって成し遂げることができます。

今回、参加をお願いするこの「臨床試験」は、厚生労働省によって承認を受けた「先進医療制度」のもとで行われます。この「臨床試験」で行われる治療の一部は、保険適用にはなっていませんので、本来ならば医療技術の費用の他、通常の医療では保険診療である診察や検査の費用などもすべて保険外診療（自由診療）扱いとなり、全額自己負担となります。しかし、「先進医療制度」が適用されることにより、高度な医療技術の費用は患者さんの自己負担のままでですが、診察や検査などの費用は通常の保険診療と同様に扱われることになります。また先進医療は、厚生労働省が定めた一定の条件を備えた病院でのみ実施されます。

この臨床試験は、試験の妥当性や方法について十分に検討され計画されています。安全性、倫理性および科学的妥当性については、北海道医療センターの臨床試験の倫理審査を行う「倫理審査委員会」で審議され、臨床試験を実施することが既に承認されています。

3. この臨床試験が対象とする病気と治療について

この臨床試験が対象とする病気は、難治性の頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群です。ネフローゼ症候群とは、腎臓の糸球体において、タンパクが血液から尿にもれ出る状態で、その結果、低タンパク血症と全身のむくみが起こる病気のことといいます。難治性の頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群とは、免疫抑制薬による治療では寛解*を維持できず、頻回に再発を繰り返すタイプです。

* 寛解：タンパク尿が消えてなくなる状態

免疫抑制薬による治療は、シクロスボリン、シクロフォスファミド、ミゾリビンといった薬で行われますが、再発を完全に抑制できないことや副作用（薬による好ましくない作用）があって長期間投与できないことが問題となっています。そのためステロイド薬の飲み薬を長期間使用することになり、肥満、成長障害、高血圧、骨粗鬆症などのステロイド薬による副作用がみられやすくなることも問題です。

近年、国内外の研究から、リツキシマブという薬が、この病気の新しい治療薬として注目されていました。リツキシマブは、白血球の仲間であるB細胞だけを傷害して身体から排除するため、B細胞が増殖する病気であるB細胞性リンパ腫（血液のがん）の治療薬です。日本人の難治性の頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者さんを対象としたリツキシマブの臨床試験が行われ、再発を抑制して寛解を維持する効果が証明されました。この臨床試験の結果をうけて、リツキシマブは、平成26年8月29日に厚生労働大臣にこの病気の治療薬（保険適用薬）として承認されました。一方、リツキシマブ治療後に血液中のB細胞が回復してくるとともに再発する患者さんがいることが明らかになってきています。リツキシマブ治療後の再発を防ぎ寛解を維持することが重要になっています。

ミコフェノール酸モフェチルは、腎臓移植後の治療薬として承認されている免疫抑制薬です。国内外の研究から、この病気の患者さんにミコフェノール酸モフェチルを投与すると、再発を抑制する効果がみられ、安全に使用できたことが報告されています。国内の研究で、リツキシマブ1回投与後にミコフェノール酸モフェチルを投与された患者さんは、リツキシマブ1回投与だけをうけた患者さんよりも、寛解を長く維持できること、安全に投与ができたことが報告されています。研究責任者が所属する病院で、2名の患者さんにリツキシマブ4回投与後にミコフェノール酸モフェチルを投与したところ、寛解を維持でき、重大な副作用は認めていません。

私たちは、リツキシマブ4回投与後にミコフェノール酸モフェチルを投与することで、寛解をより長く維持する効果が期待できると考えています。しかし、この治療についての研究は少なく、臨床試験は行われておらず、効果と安全性はまだ明らかにされていません。ミコフェノール酸モフェチルは、国内外でネフローゼ症候群の治療薬として薬事承認されていません。

そこで、私たちは、日本人患者さんを対象に、リツキシマブ4回投与後にミコフェノール酸モフェチルを投与する治療の臨床試験（以下、試験）を計画しました。

4. 試験の目的について

この試験は、小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群の患者さんに対する、リツキシマブ治療後に投与するミコフェノール酸モフェチルの、再発を抑制し寛解を維持する効果と安全性について、プラセボ（有効成分の含まれていないもので、見た目は有効成分を含んでいる薬と区別がつかないもの）と比較して評価することを目的としています。

この試験の結果は厚生労働省に提出され、審査を経たうえで、ミコフェノール酸モフェチルがこの病気の治療薬として薬事承認される（保険適用薬となる）可能性があります。

5. 試験に参加できる患者さんと参加できない患者さん

1) この試験に参加できる患者さん

- ① 18 歳未満で特発性のネフローゼ症候群を発症し、現在、難治性ネフローゼ症候群と診断されている患者さん
- ② 試験参加時年齢が 2 歳以上の患者さん
- ③ 血液中に CD20 陽性の B 細胞数（白血球の仲間）がある患者さん
- ④ リツキシマブを初めて点滴する際に 1 泊 2 日以上の入院が可能で、試験期間を通して通院が可能な患者さん
- ⑤ 試験への参加直前の再発に対する、ステロイド薬に感受性が認められる患者さん
- ⑥ 試験に参加する前に、文書で同意をいただいている患者さん【患者さんが未成年の場合、代諾者（保護者）から文書で同意をいただいている患者さん】

2) この試験に参加できない患者さん

- ① IgA 腎症などの腎炎性ネフローゼ症候群と診断されたことがある、または二次性ネフローゼ症候群の疑いがある患者さん
- ② 参加前 2 年以内にリツキシマブを使用した患者さん
- ③ これまでにリツキシマブ以外のモノクローナル抗体を使用した患者さん
- ④ 肺炎や腎盂腎炎などの入院が必要な感染症などにかっている、または 6 ヶ月以内にかかった患者さん
- ⑤ これまでに結核にかかったことがある、またはその疑いがある患者さん
- ⑥ 活動性の B 型肝炎、活動性の C 型肝炎にかかっている、または B 型肝炎ウイルスの保有者と診断されている患者さん
- ⑦ 狹心症・心不全などの心臓の病気のある、またはかかったことがある患者さん
- ⑧ 関節リウマチや潰瘍性大腸炎など自己免疫疾患のある、またはかかったことがある患者さん
- ⑨ 悪性腫瘍を合併している、または過去にかかったことがある患者さん

施設名：国立病院機構 北海道医療センター

試験名：JSKDC07

版番号：2.1 版

作成年月日：2014年12月2日

- ⑩ 臓器移植を受けたことのある患者さん
- ⑪ この試験で使用する予定の、ステロイド薬（メチルプレドニゾロン）、解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン）、抗ヒスタミン薬（dl-マレイン酸クロルフェニラミン）にアレルギーのある患者さん
- ⑫ 薬を飲んでいても血圧のコントロールができていない患者さん
- ⑬ 腎機能が低下している患者さん
- ⑭ 参加前4週間以内に生ワクチンを接種している患者さん
- ⑮ 血液検査で大きな異常が認められた患者さん
- ⑯ 現在妊娠中、または試験期間中に適切な避妊ができない患者さん
- ⑰ その他、担当医師がこの試験への参加に適さないと判断した患者さん

6. 試験に参加されない場合の他の治療法について

この試験に参加されない場合の治療は、既存の治療法である免疫抑制薬を使用するといった選択が考えられます。担当医師は、あなたの病状や全身状態、あなたの希望を考慮して最善の治療を決定しますので、よく相談してください。

7. 試験の方法

1) 試験に参加する予定の患者さんの数

この試験は、決められた基準を満たす、全国の約20施設の病院で行われ、約80名の患者さんに参加していただく予定です。

2) 試験への参加予定期間

この試験は、先進医療として承認された日（平成**年**月承認）の翌月から3年間参加の受付を行います。

この試験へのあなたの参加予定期間は、治療開始前の診察と検査を行う「スクリーニング期間」が最大35日間と、治療を行う「観察期間」が1年半です。また、「観察期間」が終了した後、この試験全体が終了するまでは、「追跡期間」として通常の診療で得られたデータを収集させていただきます。

3) この試験で行う治療（試験治療）について

試験では、次の2つのグループに分かれています。

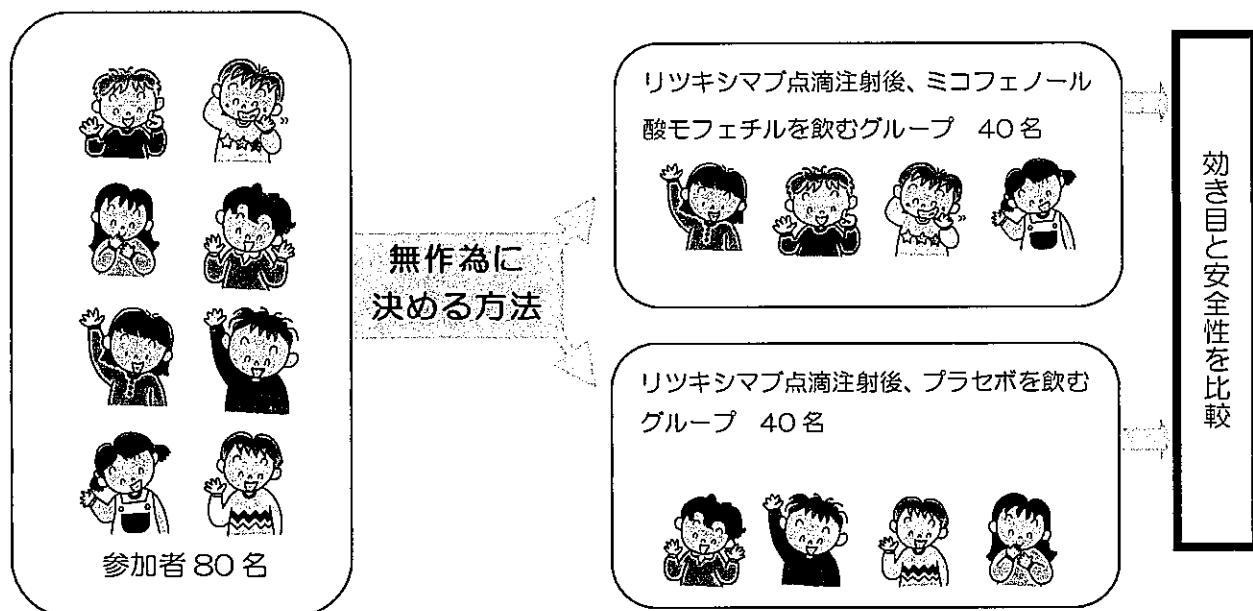
- リツキシマブを点滴注射した後、ミコフェノール酸モフェチルを飲むグループ
- リツキシマブを点滴注射した後、プラセボ（有効成分の含まれていないもので、見た目は有効成分を含んでいる薬と区別がつかないもの）を飲むグループ

どちらかのグループに割り当てられる確率は2分の1ずつで、**無作為に**(意図をもたずに)決定します。あなたがどちらのグループに割り当てられているかは、あなたや担当医師、関係者にもわからないようにしてあります。試験全体が終了するまでお知らせすることができません。

ただし、次の場合には、あなたがどちらのグループに割り当てられているのかを調べて、あなたと相談のうえ、担当医師が最善と判断した治療を行います。

- ・緊急を要する副作用(薬による好ましくない作用)が発現した場合
- ・観察期間中に頻回再発、ステロイド依存性、ステロイド抵抗性と診断された場合

このように、あなたや担当医師、関係者にもわからないようにして、患者さんを2つの治療グループに分け、グループごとの効果や安全性を比較することによって、有効成分の効果や安全性を評価する試験方法のことを「二重盲検比較法」と呼びます。この方法は、正確で客観的な判断を行うために必要な方法です。

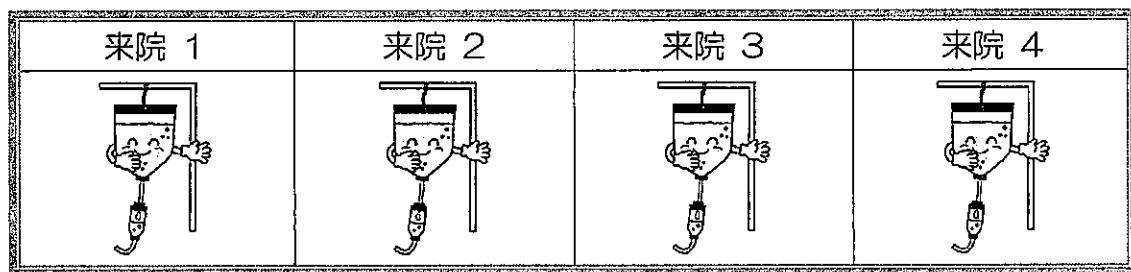


① リツキシマブ

リツキシマブは、1週間に1回、点滴注射します。

リツキシマブの投与量は、体表面積から計算します。

375mg/m²/回（最大量500mg/回）を1日1回、約4時間かけて点滴注射します。これを1週間間隔で4回繰り返します。



点滴注射は、遅い速度からはじめて、あなたの状態を観察しながら、少しずつ点滴速度を速くしていきます。

リツキシマブを点滴注射し始めてから24時間は、副作用（薬による好ましくない作用）が出てくる可能性があるので、あなたの体の様子をくわしく観察する必要があります。そのため、1回目の点滴注射は入院して行います。

ただし、1回目の点滴注射時に副作用がみられなかった場合（もしくは軽度の場合）、2回目以降は外来で点滴注射することができます。

<リツキシマブの副作用への対応>

※リツキシマブを点滴注射中に、インフルエンザにかかったような症状（発熱、悪寒、頭痛）やアレルギー様症状（じんましん、低血圧）などの副作用が出現する可能性があります。これらは1回目の投与時に最も多く出現します。

※この副作用を予防するために、毎回、リツキシマブ点滴注射開始30分前に

- ・解熱鎮痛剤（熱を下げる薬）と抗ヒスタミン剤（アレルギー反応を抑制する薬）を飲んでいただきます。
- ・ステロイド剤の注射をします。

※点滴中に副作用が出現した場合は、程度によっては点滴速度を遅くしたり、中止したりする場合がありますので、予定より点滴時間が長くなることもあります。

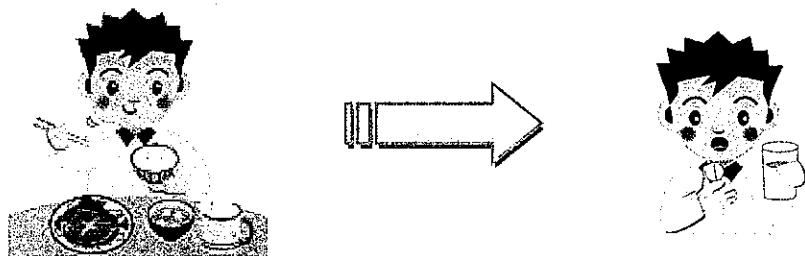
※点滴中に強い副作用が出現した場合は、担当医師が適切な治療を行います。その際、リツキシマブの点滴を中止することがあります。

② ミコフェノール酸モフェチルもしくはプラセボ（先進医療として行う治療）
ミコフェノール酸モフェチルもしくはプラセボは、毎日、1日2回（食後）に飲んでいただきます。飲む期間は来院5（観察開始後1ヶ月）より来院16（観察開始後18ヶ月）までです。

飲む量は、体表面積から計算して決めます。

1,000～1,200 mg/m²/日（最大量2g/日）を1日2回（食後）

病気の状態や副作用の出かたにより調整することがありますので、必ず担当医師の指示に従ってください。



③ 試験参加直前のネフローゼ症候群の再発に対する治療について

ステロイド薬の飲み薬「プレドニゾロン（商品名：プレドニゾロン、他）」は、観察期間開始日から、この試験で決められた量を飲んでいただきます。

プレドニゾロンによる副作用が発現した場合は、適宜減量します。

④ 試験開始時に使用していた免疫抑制薬について

試験に参加する前に、シクロスボリン、タクロリムスを使用していた場合は、来院7（観察開始後3ヶ月）の翌日から少しずつ減量し、来院10（観察開始後6ヶ月）までに中止します。

ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリビン、アザチオプリン、シクロフォスファミド、クロラムブシルを使用していた場合は、リツキシマブの点滴注射を開始するまでに中止します。

⑤ 観察期間中にネフローゼ症候群が再発した場合の治療について

この試験に参加している間にネフローゼ症候群が再発した場合は、ステロイド薬の飲み薬「プレドニゾロン（商品名：プレドニゾロン、他）」で決められた治療をします。

⑥ 感染症予防のための治療について

リツキシマブ点滴注射後に血液中にB細胞（白血球の仲間）がなくなっている期間は、抗菌薬の飲み薬「ST合剤（商品名：バクタ、他）」を1日1回、週3日飲んでいただきます。

⑦試験治療の中止について

この試験では、試験治療を中止する基準が設けられています。以下の基準に該当した場合、担当医師は試験治療を中止し、あなたに適した治療を行います。

- (1) 試験治療中に、頻回再発、ステロイド依存性、ステロイド抵抗性のいずれかと診断された場合
 - (2) 試験治療中に、追加の治療が行われた場合
 - (3) 担当医師が試験治療を継続することが困難であると判断した場合
 - (4) 保護者の方またはあなたが試験治療の中止を申し出た場合
- 4) 試験スケジュール
この試験のスケジュールは次ページの表のとおりです。

<スクリーニング期間>

試験への参加に同意をいただいた後、試験に参加いただけるかどうかを判断するために、試験治療開始前35日以内に以下の内容について調査します。ただし、試験参加の同意をいただく前に実施した検査の結果がある場合は、その結果を使わせていただくことがあることをご了承ください。

- ① 患者さんの背景（性別、生年月日、身長、体重、ネフローゼ症候群初診日）
- ② 現在の病状と使用している薬
- ③ 直近3回の再発日、直前の再発時のステロイドおよび免疫抑制薬使用の有無
- ④ 今までかかったことのある病気
- ⑤ 一般症状の確認、血圧、脈拍数、体温
- ⑥ 心電図、胸部X線
- ⑦ 妊娠検査（初潮以降の女性の患者さん）
- ⑧ 血液検査（炎症の程度、白血球、赤血球、血小板、ヘモグロビン、腎臓や肝臓などの状態、電解質バランス、ウイルス感染の有無、B細胞数の測定）
- ⑨ 尿検査（尿タンパク、尿潜血、尿中クレアチニン）

これらの診察・検査結果によっては、あなたが希望されても試験に参加していただけない場合もあります。

来院時期	スクリーニング期間 (リツキシマブ使用期間)	観察期間 【先進医療として行う治療 (ミコフェノール酸モフェチルもしくはプラセボ使用)期間】												追跡期間 ★36、48 ヶ月時、試験 全体の終了 時				
		-35	1	8	15	22	29	57	85	113	141	169	225	281	337	393	449	505
日目		0	1	2	3	4	5	6	8	10	12	14	16	18				
月後																		
来院		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
同意取得	○																	
診察	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○†
適格性確認	○																	
試験治療	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
身長、体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	○†
血圧	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	○†
脈拍、体温	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	
心電図	○														○		△	
胸部X線	○														○		△	
血液検査*	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△
B細胞数の測定	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	□†
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○†

△：可能な範囲で行います ※：1回の採血量は、4.5～9.5mlです。†：この試験のために診察は必要ありません。

□：観察期間中にB細胞数が回復していない場合に測定する ★：36ヶ月、48ヶ月、試験全體の終了時に追跡調査を行います

施設名：国立病院機構 北海道医療センター

試験名：JSKDC07

版番号：2.1 版

作成年月日：2014年12月2日

〈観察期間〉

診察のときに、次のような検査を行います。

- ① 現在の病状と使用している薬
 - ② 患者さんの背景（身長、体重）
 - ③ 一般症状の確認、血圧、脈拍数、体温
 - ④ 心電図・胸部X線
- スクリーニング期間と試験終了時に行います。
- ⑤ 血液検査（炎症の程度、白血球、赤血球、血小板、ヘモグロビン、ヘマトクリット、腎臓や肝臓などの状態、電解質バランス、免疫グロブリン、B細胞数の測定）
 - ⑥ 尿検査（尿タンパク、尿潜血、尿中クレアチニン）

試験治療を途中で中止した場合でも、観察期間が終了するまであなたの経過（病気の様子や安全性）について確認させていただきます。

〈追跡期間〉

観察期間が完了した患者さんには、観察開始後36ヶ月、48ヶ月、試験全体が終了する時点で追跡調査を行います。ただし、あなたに追跡調査のための特別な検査を受けていただくことはありません。

試験への参加が終了（または中止）した後の治療は、担当医師があなたの症状や全身状態、あなたのご希望を考慮して最善の治療を決定します。

8. 試験参加による予測される利益と不利益について

1) 予測される利益

リツキシマブは、平成26年8月29日に厚生労働大臣にこの病気の治療薬（保険適用薬）として承認されました。リツキシマブ治療により、寛解を維持する効果が予測されます。

リツキシマブ治療にミコフェノール酸モフェチルを併用する治療は、さらに再発を抑え寛解を維持する効果が高まることが期待されます。ただし、患者さんの症状の程度がそれぞれ違うことや、プラセボを飲んだ場合などにより、必ずしも併用効果が現れるとは限りません。

また、あなたがこの試験に参加することにより、小児期発症の難治性頻回再発型／ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療を確立することに貢献できます。

施設名：国立病院機構 北海道医療センター

試験名：JSKDC07

版番号：2.1 版

作成年月日：2014年12月2日

2) 予測される不利益

この試験で使用する薬には、主に次のような副作用（薬による好ましくない作用）が報告されています。この病気にリツキシマブとミコフェノール酸モフェチルを使用した場合の副作用の頻度は不明ですが、今までに死亡などの重い副作用は報告されていません。

■リツキシマブ（添付文書より抜粋）

これまでに国内で行われた臨床試験では、157名中93.6%の方で副作用が報告されています。その主な副作用は、下記の通りです。

主な症状	発熱(64.3%)、悪寒(34.4%)、そう痒(21.7%)、頭痛(21.0%)、ほてり(20.4%)、血圧上昇(17.8%)、頻脈(17.2%)、多汗(15.9%)、発疹(14.0%)など
血液検査の異常	白血球減少(47.8%)、好中球減少(45.9%)、血小板減少(10.2%)、AST上昇(10.8%)

国外で行われた臨床試験（356名）で報告された主な有害事象（リツキシマブとは因果関係の有無にかかわらず発現した事象）は、以下の通りです。

主な症状	発熱(53%)、悪寒(33%)、感染症(31%)、虚脱/倦怠感(26%)、恶心(23%)、頭痛(19%)、発疹(15%)、寝汗(15%)など
血液検査の異常	白血球減少(14%)、好中球減少(14%)、血小板減少(12%)

〈重篤な副作用〉

これまで報告されている、重い副作用は以下の通りです。

現れる頻度	現れる症状・検査の異常
頻度不明	アナフラキシー様症状、肺障害、心障害など 《低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショックなどが、infusion reaction の症状として現れることがあります。》
	腫瘍崩壊症候群
	B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪
	皮膚粘膜症状《皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症など》
	汎血球減少《白血球減少、好中球減少、血小板減少など重篤な血球減少》
	感染症《細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症（敗血症、肺炎など）》
	進行性多巣性白質脳症（PML）《多くの人に潜伏感染しているJCウイルスが、免疫力が低下した状況で再活性化して脳内に多発性におこる病気》
	間質性肺炎

施設名：国立病院機構 北海道医療センター

試験名：JSKDC07

版番号：2.1 版

作成年月日：2014 年 12 月 2 日

	心障害《不整脈、狭心症、心筋梗塞など》
	腎障害《透析を必要とする腎障害》
	消化管穿孔・閉塞
	血圧下降《一過性の血圧下降が発現》
	可逆性後白質脳症症候群などの脳神経症状 《症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧など》
0.1～5%未満	肝機能障害・黄疸 《AST、ALT、AL-P、総ビリルビンなどの肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害や黄疸》

〈その他の副作用〉

(＊は頻度不明)

	5%以上又は頻度不明	5%未満
呼吸器	咽頭炎、咳、鼻出血*	鼻炎、呼吸障害、喘鳴、咽頭異和感
循環器	血圧上昇、頻脈、徐脈*	心悸亢進、血管拡張、潮紅、末梢性虚血
消化器	悪心、嘔吐	腹痛、下痢、便秘、しづり腹、食欲不振、口内乾燥
過敏症	発熱、悪寒、そう痒、発疹、ほてり、血清病*	尋麻疹、インフルエンザ様症候群、関節痛、筋肉痛
全身状態	頭痛、虚脱感、疼痛、多汗、倦怠感	体重増加、胸痛、無力症、浮腫
精神神経系	不眠症*	眩暈、異常感覚、しびれ感
血液・凝固	貧血、好酸球增多*、フィブリン分解産物増加*	
腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇、電解質異常
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇	AL-P 上昇、総ビリルビン上昇
その他	CRP 上昇、投与部位反応（疼痛、腫脹など）、総蛋白減少*、アルブミン減少*、しゃっくり*、筋攣縮*	帯状疱疹、LDH 上昇、尿酸値上昇

〈その他の安全性に関する情報〉

- ① 「リツキシマブ」は、生物由来製品に指定されています。その製造過程で、米国またはニュージーランド産ウシの血清由来成分が使われています。これらの成分からウイルスやウシ伝達性海綿状脳症（狂牛病）をひきおこす物質（プリオン）を製造過程で除去するためのろ過処理などが行われていますが、現在の技術水準では、完全に除去できるとの確証は得られていません。なお、使用される「リツキシマブ」は 1997 年 12 月に米国で発売されて以来、2010 年 5 月現在 100

施設名：国立病院機構 北海道医療センター

試験名：JSKDC07

版番号：2.1 版

作成年月日：2014年12月2日

力国以上の国で使用され、約230万人の患者さんに投与されていますが、「リツキシマブ」の投与により伝達性海綿状脳症（狂牛病）がヒトに伝播したとの報告はありません。

- ② 「リツキシマブ」は、母体から胎児に移行し、胎児のB細胞数を減少させることにより胎児のリンパ節や脾臓が萎縮することが、動物を用いた実験で認められています。よって、リツキシマブの投与を受けた患者さんには、リツキシマブの投与期間中および投与が完了した後、血液中のB細胞数が回復傾向を示すまでの期間は避妊していただくことをご了承ください。
- ③ リツキシマブの発がん性を確認する動物を用いた試験は行われていません。遺伝子や染色体に及ぼす影響も検討されていません。しかし、これまで約96万人以上の患者さんに、リツキシマブが使用されていますが、がんが多発する傾向は認められていません。
- ④ 海外で、リツキシマブを使用した成人全身性エリテマトーデス（SLE）患者さんで、進行性多巣性白質脳症（PML：中枢神経の病気で、発症すると死亡または重度障害に至ります）を発症したということが報告されています。このうち、死亡した患者さんは2名です。この死亡した患者さんは、他の治療法も受けました。また、リツキシマブを使用していないPMLを発症した患者さんもいます。また、海外で、リツキシマブを使用した成人関節リウマチの患者さんで、PMLを発症し、死亡した例が1名報告されています。この死亡した患者さんは、他の治療法も受けました。またリツキシマブ投与後にがんを合併し、がんに対する治療法（化学療法及び局所放射線治療）も受けました。
- ⑤ 国内で、成人SLEを対象とした治験に参加した患者さん6名中2名で、リツキシマブ治療後に、SLEが悪化したことが報告されています。今回の試験では、SLEや関節リウマチの患者さんは参加しないことになっています。

■ミコフェノール酸モフェチル（添付文書より抜粋）

腎移植の患者さん281人を対象に行われた臨床試験において、220人(78.3%)の患者さんに副作用が認められています。主な副作用は以下の通りです。

腎移植患者さんでの ミコフェノール酸モフェチルの主な副作用	およその発現頻度 (%)
①免疫グロブリン減少	34.9
②高尿酸血症	21.0
③白血球減少	18.5

施設名：国立病院機構 北海道医療センター

試験名：JSKDC07

版番号：2.1 版

作成年月日：2014年12月2日

また、製造販売された後に腎移植の患者さん867人を対象に行われた調査において、488人（56.3%）の患者さんに副作用が認められています。主な副作用は以下の通りです。

腎移植患者さんでの ミコフェノール酸モフェチルの主な副作用	およその発現頻度 (%)
①サイトメガロウイルス感染	13.5
②下痢	13.5
③白血球減少	8.1

※ミコフェノール酸モフェチルの重大な副作用

腎移植患者さんでのミコフェノール酸モフェチルの主な副作用
① 感染症（頻度不明）
② 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）
③ BKウイルス腎症（頻度不明）
④ 汗血球減少（0.5%）、好中球減少（0.3%）、無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（12.5%）、血小板減少（1.6%）、貧血（7.1%）、赤芽球癆（頻度不明）
⑤ 悪性リンパ腫（0.1%）、リンパ増殖性疾患・悪性腫瘍（特に皮膚）（0.5%）
⑥ 消化管潰瘍（1.4%）、消化管出血（0.2%）、消化管穿孔（0.1%）、イレウス（0.4%）
⑦ 重度の下痢（頻度不明）
⑧ アシドーシス・低酸素症（頻度不明）、糖尿病（0.4%）、脱水症（0.2%）
⑨ 血栓症（0.3%）
⑩ 重度の腎障害（頻度不明）
⑪ 心不全（0.3%）、狭心症（0.1%）、心停止（頻度不明）、不整脈（期外収縮、心房細動、心房粗動、上室性・心室性頻脈等）（0.2%）、肺高血圧症・心囊液貯留（頻度不明）
⑫ 肝機能障害（2.0%）、黄疸（0.1%）
⑬ 肺水腫（0.1%）、無呼吸・気胸（頻度不明）
⑭ 痙攣（0.2%）、錯乱・幻覚・精神病（頻度不明）
⑮ アレルギー反応（頻度不明）、難聴（0.1%）

〈その他の不利益〉

リツキシマブやミコフェノール酸モフェチルを使用することにより、不活化ワクチン（インフルエンザワクチン、日本脳炎ワクチン、百日咳ワクチンなど）の効果が减弱する可能性があります。

試験治療を受けている間は、風邪などをひきやすくなることがあります。外から帰ったときや食事の前などは、手洗いとうがいをしてください。

試験治療を受けている間に何か症状をみとめたとき、体調が何かいつもとちがうときは、担当医師にお知らせ下さい。

施設名：国立病院機構 北海道医療センター

試験名：JSKDC07

版番号：2.1 版

作成年月日：2014年12月2日

9. 試験による健康被害に対する治療及び補償

この試験治療を受けた結果、あなたになんらかの健康被害が生じたときは、適切な治療を行います。この場合の費用は、通常の診療と同じように健康保険と自己負担によって支払われることになります。病院や製薬会社などからの金銭的な補償はありません。

この試験に参加して、万一あなたに重大な健康被害（死亡または医薬品副作用被害救済制度基準の後遺障害1級または2級）が生じた場合は、研究代表者（飯島一誠 神戸大学附属病院小児科）が加入する臨床研究保険の適用の範囲内で健康被害が補償されます。ただし、その健康被害がこの試験と全く関係ない場合や、担当医師に従わなかったなど、あなたに重大な過失がある場合は、補償が受けられなかったり、補償が減額されたりすることがありますのでご注意ください。

10. 新たな情報の提供について

この試験に参加する間に、患者さんの試験参加への意思に影響を与えるような新しい情報がわかったときはお知らせします。担当医師があなたに説明し、この試験への参加を続けるかどうかを話し合って、あなたのご希望を確認します。

11. 試験への参加を中止する場合

この試験への参加に同意をいただいた後でも、次のような場合には、試験への参加を中止させていただくことがありますので、ご了承ください。

- ① あなたが、この試験への同意を撤回した場合
- ② あなたが転居などの理由により、来院ができなくなった場合
- ③ 担当医師が試験を続けることが困難と判断した場合
- ④ この試験自体が中止された場合

この試験自体が中止された場合、担当医師は試験治療を中止し、あなたに適した治療を行いますので、あなたに不利益が生じることはありません。

12. データの利用とプライバシーの保護について

この試験に参加されている期間中、あなたの治療の状況や検査の結果、症状などの他、この試験が終了した後のあなたのお身体の状態に関する情報を、研究データとして使用させていただきます。情報は記録としてまとめられ、データセンター（NPO 日本臨床研究支援ユニット）へ報告されます。その際、あなたのお名前などの情報は記号などを用いて識別化され、お名前や住所など個人を特定できる情報は

施設名：国立病院機構 北海道医療センター

試験名：JSKDC07

版番号：2.1 版

作成年月日：2014年12月2日

一切院外へは出しません。

この試験の結果および試験前の検査結果の一部が、医学関係の学会・論文で報告される場合にも、あなたのお名前などプライバシーにかかる情報が使用されることはありません。また原則としてこの試験で得られたデータがこの試験の目的以外に使用されることはありません。但し、研究責任者が承認した場合に限り、個人を特定する情報と関連しない形で解析済みのデータを再利用する可能性があります。

なお、採血で得られたあなたの血液は検査終了後に破棄され、保存されることはありません。

この試験が適切に行われているかどうか調べるために、試験関係者（病院の職員、研究責任者が指名した監査担当者や厚生労働省などの人たち）が、試験中または試験終了後にあなたのカルテなどの資料を閲覧する場合がありますが、これらの関係者には、個人情報と秘密を守る法律上の義務が課せられており、お名前や住所など個人を特定できる情報は、適切に管理され守られます。ただし、生年月日など、試験のデータとして必要で、必ずしも個人を特定する情報でない場合には、提供することがあります。

この試験への参加に同意され、同意書に署名することは、試験関係者があなたのカルテなどの資料を閲覧することをご了承いただいたことになります。

13. 先進医療と費用負担について

先進医療制度は高度な医療技術が保険収載にふさわしいかどうかを判断するために、国が保険外診療と保険診療との併用を認めた制度です。

1) 「先進医療にかかる費用」について

先進医療にかかる費用、ミコフェノール酸モフェチル（またはプラセボ）の費用その他は、およそ80万円です。この試験で使われるミコフェノール酸モフェチルは製薬会社から無償で提供され、プラセボの費用はこの試験を実施する研究グループが負担します。よってあなたに自己負担していただくのはおよそ5万円です。

2) 「先進医療にかかる費用」以外の、通常の治療と共通する部分（診察・検査・投薬・入院料等）の費用について

「先進医療にかかる費用」以外の、通常の治療と共通する部分の費用は、通常の保険診療と同様に、あなたの健康保険及び自己負担によってお支払いいただきます。

また、通院の交通費なども通常通りあなたのご負担になります。なお、試験参加に対する特別な謝礼はありません。

施設名：国立病院機構 北海道医療センター

試験名：JSKDC07

版番号：2.1 版

作成年月日：2014年12月2日

14. 守っていただきたいこと

- 1) 試験期間中は担当医師の指示に従ってください。
- 2) 現在、別の病気などのために他の医師あるいは他の治療を受けている場合、また試験中に他の医師または他の病院の治療を受ける場合は、担当の医師に申し出てください。
- 3) 試験期間中は、以下の薬の使用を制限させていただきます。
 - ①免疫抑制剤は試験参加前から使用していた薬以外は使用できません。
 - ②予防接種（生ワクチン：ポリオワクチン、麻疹ワクチン、風疹ワクチンなど）は血液中のB細胞数が回復するまで接種できません。
また、他の薬を使用するときは、必ず担当医師に確認してください。
- 4) 引っ越しなどで連絡先が変わったときや、病院に通えなくなるときは、必ず担当医師までご連絡をお願いします。
- 5) リツキシマブは、胎児に対する安全性は確立していません。試験期間中は適切な避妊をしてください。

15. 試験参加に対する拒否及び撤回について

この試験への参加に同意するかどうかは、あなたの自由意思によるもので、誰からも強要されるものではありません。もちろん、必要な場合には誰かに相談していただいてもかまいません。また、この試験に参加することに一旦同意した場合でも、リツキシマブやミコフェノール酸モフェチルを使用する前、後にかかわらず、いつでもこの試験への参加を取りやめることができます。

この試験への参加に同意しない場合や、途中で取りやめた場合でも、あなたに不利益が生じることはありません。

なお、リツキシマブやミコフェノール酸モフェチルを使用し始めた後に参加を取りやめた場合には、あなたの安全確認のため採血などの検査を行うことがありますので、担当医師の指示に従うようご協力ください。

また、参加を取りやめる前までに得られたデータおよび参加を取りやめた後で得られた安全確認のためのデータは、使用させていただくことになります。データの使用を希望されない場合はお申し出ください。

施設名：国立病院機構 北海道医療センター

試験名：JSKDC07

版番号：2.1 版

作成年月日：2014年12月2日

16. この試験の資金と利益相反について

この試験は、厚生労働科学研究補助金により行われます。この試験で使われるミコフェノール酸モフェチルは、販売している製薬会社から無償で提供されますが、ミコフェノール酸モフェチルを製造販売する製薬会社は、本試験の計画、実施、解析、発表のいずれにも関与しません。そのため、利害の衝突によって研究の透明性や信頼性が損なわれるような状況は生じません。

なお、研究者は所属する施設の利益相反管理規程を遵守して本試験を実施します。

17. 試験計画書等の開示について

この試験に参加された場合、他の試験参加者への個人情報保護やこの試験の独創性の確保に支障がない範囲で、この試験の計画書及び試験の方法についての資料を入手または閲覧することができます。閲覧を希望される場合は、担当医師にお申し出ください。

18. 知的財産権の帰属について

この試験で得られた結果から知的財産権が生み出される可能性は低いと考えられます、もし生み出された場合でも、その権利は神戸大学にあり、この試験に参加された患者さんにはありません。

19. 臨床試験の倫理審査委員会について

「倫理審査委員会」の手順書、委員名簿、委員会の議事録要旨等の情報を以下のホームページ上で公開しておりますのでご参照ください。

＜倫理審査委員会に関する情報＞

正式名称：北海道医療センター倫理審査委員会

設置者：北海道医療センター 病院長

所在地：北海道札幌市西区山の手5条7丁目1-1

ホームページアドレス：

<https://www.hosp.go.jp/~hokkaidomc/ethics/index.html>

20. 試験担当医師と相談窓口

この試験について知りたいことや心配なことがありましたら、いつでも担当医師に相談してください。あなたの担当医師、試験責任医師の連絡先は以下の通りです。

施設名：国立病院機構 北海道医療センター

試験名：JSKDC07

版番号：2.1 版

作成年月日：2014年12月2日

	名前（職名）	連絡先
試験責任医師	荒木義則（小児科医長）	北海道医療センター 小児科 TEL : 011-611-8111
担当医師		

また、担当医師に質問しづらいなど、どうしてもこの試験の責任者に直接質問されたい場合は、下記連絡先までお問い合わせください。

	名前（職名）	連絡先
研究責任者	飯島一誠（教授）	神戸大学医学部附属病院 小児科 〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-2 TEL : 078-382-6080 FAX : 078-382-6098
医療相談窓口	北海道医療センター 地域医療連携室 医療相談担当	北海道医療センター 1階 〒063-0005 北海道札幌市西区山の手 5条 7丁目 1-1 TEL : 011-611-8111（代表）

同意書

施設名：北海道医療センター 病院長 殿

試験課題名：小児難治性頻回再発型／ステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象とした
リツキシマブ治療併用下でのミコフェノール酸モフェチルの多施設共同
二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験

私は、（患者「_____」が）この「試験」に参加するにあたり、この文書により説明を受け、以下について十分に理解しましたので、自らの自由意思によりこの「試験」への参加に同意します。

説明内容：下記の項目について理解できたものに チェックしてください。

- はじめに
- 臨床試験と先進医療について
- この臨床試験が対象とする病気と治療について
- 試験の目的について
- 試験に参加できる患者さんと参加できない患者さん
- 試験に参加されない場合の他の治療法について
- 試験の方法
- 試験参加による予測される利益と不利益について
- 試験による健康被害に対する治療及び補償
- 新たな情報の提供について
- 試験への参加を中止する場合
- データの利用とプライバシーの保護について
- 先進医療と費用負担について
- 守っていただきたいこと
- 試験参加に対する拒否及び撤回について
- この試験の資金と利益相反について
- 試験計画書等の開示について
- 知的財産権の帰属について
- 臨床試験の倫理審査委員会について
- 試験担当医師と相談窓口

患者さんご本人あるいは代諾者の方記入欄：

同意年月日：西暦_____年_____月_____日

患者さんの署名：_____ (年齢：_____歳)

代諾者の方の署名：_____ (続柄：_____)

*同意書もしくはアセント文書に本人によるご署名がない場合

本人からの口頭アセントの有無 口あり 口なし

医師記入欄：

上記の研究について説明しました。

説明年月日：西暦_____年_____月_____日

説明担当医師署名：_____

上記の研究について同意が得られたことを確認しました。

医師の署名：_____

確認年月日：西暦_____年_____月_____日

同意書

施設名：北海道医療センター 病院長 殿

試験課題名：小児難治性頻回再発型／ステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象とした
リツキシマブ治療併用下でのミコフェノール酸モフェチルの多施設共同
二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験

私は、（患者「_____」が）この「試験」に参加するにあたり、この文書により説明を受け、以下について十分に理解しましたので、自らの自由意思によりこの「試験」への参加に同意します。

説明内容：下記の項目について理解できたものに チェックしてください。

- はじめに
- 臨床試験と先進医療について
- この臨床試験が対象とする病気と治療について
- 試験の目的について
- 試験に参加できる患者さんと参加できない患者さん
- 試験に参加されない場合の他の治療法について
- 試験の方法
- 試験参加による予測される利益と不利益について
- 試験による健康被害に対する治療及び補償
- 新たな情報の提供について
- 試験への参加を中止する場合
- データの利用とプライバシーの保護について
- 先進医療と費用負担について
- 守っていただきたいこと
- 試験参加に対する拒否及び撤回について
- この試験の資金と利益相反について
- 試験計画書等の開示について
- 知的財産権の帰属について
- 臨床試験の倫理審査委員会について
- 試験担当医師と相談窓口

患者さんご本人あるいは代諾者の方記入欄：

同意年月日：西暦_____年_____月_____日

患者さんの署名：_____（年齢：_____歳）

代諾者の方の署名：_____（続柄：_____）

*同意書もしくはアセント文書に本人によるご署名がない場合

本人からの口頭アセントの有無 あり なし

医師記入欄：

上記の研究について説明しました。

説明年月日：西暦_____年_____月_____日

説明担当医師署名：_____

上記の研究について同意が得られたことを確認しました。

医師の署名：_____

確認年月日：西暦_____年_____月_____日

同意書

施設名：北海道医療センター 病院長 殿

試験課題名：小児難治性頻回再発型／ステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象とした
リツキシマブ治療併用下でのミコフェノール酸モフェチルの多施設共同
二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験

私は、（患者「_____」が）この「試験」に参加するにあたり、この文書により説明を受け、以下について十分に理解しましたので、自らの自由意思によりこの「試験」への参加に同意します。

説明内容：下記の項目について理解できたものに チェックしてください。

- はじめに
- 臨床試験と先進医療について
- この臨床試験が対象とする病気と治療について
- 試験の目的について
- 試験に参加できる患者さんと参加できない患者さん
- 試験に参加されない場合の他の治療法について
- 試験の方法
- 試験参加による予測される利益と不利益について
- 試験による健康被害に対する治療及び補償について
- 新たな情報の提供について
- 試験への参加を中止する場合
- データの利用とプライバシーの保護について
- 先進医療と費用負担について
- 守っていただきたいこと
- 試験参加に対する拒否及び撤回について
- この試験の資金と利益相反について
- 試験計画書等の開示について
- 知的財産権の帰属について
- 臨床試験の倫理審査委員会について
- 試験担当医師と相談窓口について

患者さんご本人あるいは代諾者の方記入欄：

同意年月日日：西暦_____年_____月_____日

患者さんの署名：_____（年齢：_____歳）

代諾者の方の署名：_____（続柄：_____）

*同意書もしくはアセント文書に本人によるご署名がない場合

本人からの口頭アセントの有無 口あり 口なし

医師記入欄：

上記の研究について説明しました。

説明年月日日：西暦_____年_____月_____日

説明担当医師署名：_____

上記の研究について同意が得られたことを確認しました。

医師の署名：_____

確認年月日日：西暦_____年_____月_____日