

研究のご説明

初発未治療成人T細胞性白血病リンパ腫に対するCHOP療法とmogamulizumabの逐次併用に関する臨床試験

FBMTG MOG16

この臨床研究は、治験ネットワーク福岡認定臨床研究審査委員会で研究の妥当性や方法について多くの専門家を含む委員によって十分検討され審議された上で、病院長の許可を受けて実施されます。また、法律で定められたとおりに厚生労働大臣に「実施計画」を提出しています。

2016年7月1日 第1版
2016年8月19日 第2版
2016年10月3日 第2.1版
2018年9月21日 第3.0版
2019年4月1日 第3.1版
2019年7月1日 第3.2版

研究のご説明

初発未治療成人T細胞性白血病リンパ腫に対するCHOP療法と
mogamulizumabの逐次併用に関する臨床試験

FBMTG MOG16

はじめに

この説明文書は、あなたにこの研究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基づいて、この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研究に参加するかどうかを決めてください。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、どんなことでも遠慮なくお尋ねください。

1. 特定臨床研究について

当院では最善の医療を患者さんに提供するとともに、より良い診断法、治療法などを開発するための研究を行っています。患者さんに参加いただいて、診断法や治療法の有効であるか安全であるかを調べることを一般に「臨床研究」と言います。その一つとして当科では現在あなたのような成人T細胞性白血病リンパ腫の患者さんに対して有効な治療方法を検討するための「臨床研究」を行っています。

臨床研究については、平成30年4月1日から「臨床研究法」が施行されることになりました。法でいう臨床研究のうち、①「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）」における未承認・適応外の医薬品等の臨床研究、②製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究、について「特定臨床研究」とすることになりました。そして、この臨床研究は、②の特定臨床研究に該当します。

この特定臨床研究（以後、研究といいます）は、福岡血液骨髓移植グループ（FBMTG）が主体で行う研究で、九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科が立案・計画し、わたくし(担当医師)もその一員として参加しています。FBMTGは、血液疾患の多施設共同研究を実施しており、福岡を中心とした約20の医療機関の先生方にご参加いただいております。

また、この研究への患者さんの登録管理や研究で得られたデータの収集等は、登録・データセンター（一般社団法人九州臨床研究支援センター（CReS九州））が行います。一般社団法人九州臨床研究支援センター（CReS九州）は、医療機関、企業及び行政から独立した非営利の組織であり、運営事務局として本研究の研究計画書の作成から研究結果の公表まで研究を運営します。

2. あなたの病気について

あなたの病気は成人T細胞白血病リンパ腫という治りにくい血液細胞の悪性腫瘍です。主にヒトの白血球に感染するウイルスの一種である『ヒトT細胞白血病ウイルスI型 (HTLV-I)』が原因となって引き起こされる病気です。

3. あなたの病気に対する治療法について

成人T細胞白血病リンパ腫に対する治療法としては、抗がん剤による化学療法が行われています。

最も広く行われている化学療法は、3種類の抗がん剤(シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン)と副腎皮質ホルモン(プレドニゾン)の計4種類の薬剤を組み合わせるCHOP療法です。CHOP療法では完全奏効率(見かけ上は病気が良くなる確率)が20%程で、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。

全身状態の良い若い患者さんには、CHOP療法より強力な化学療法が実施されております。強力な化学療法は、副作用は高くなりますが、完全奏効率は30%に向上します。しかし、増悪率はCHOP療法と同様に高いために、この治療法も満足できる治療成績ではありません。

さらに、同種造血幹細胞移植は、成人T細胞白血病リンパ腫に治癒をもたらす可能性のある有用な治療法の一つですが、移植関連死亡が生じるために、高齢の患者さんや臓器合併症のある患者さんには通常は行っておりません。

あなたは以下の理由で、同種造血幹細胞移植は非適応と、現時点で判断しております。

にチェックあるいは、その他内容を記載して、患者さんに説明してください。

- あなたが高齢のため。
- あなたが同種移植を望んでいないため。
- 治療開始までに適切なドナーが見つからないため。
- 既往疾患による臓器障害のため。
 - 心臓 肺臓 肝臓 脾臓 腎臓 消化管
 - その他臓器障害 (_____)
- 合併症のため。
 - 感染症 高血圧 糖尿病 自己免疫疾患
 - その他合併症 (_____)
- その他理由(_____)

成人T細胞白血病リンパ腫の腫瘍細胞の表面には、多くの場合CCR4というタンパク質が多く発現しています。2012年、腫瘍細胞のCCR4に作用して腫瘍細胞の増加を抑えることができるモガムリズマブ(抗CCR4抗体)が承認されました。再発難治性の成人T細胞白血病リンパ腫の患者さんにおいても、再び約30%の患者さんに完全寛解が得られ、その有効性が認められています。

4. この研究の目的、背景、意義

新規薬剤モガムリズマブ(抗 CCR4 抗体)を抗がん剤と同時併用する初回治療方法が開発され、より高い寛解率(50%)が得られるようになりました。しかし、薬剤承認時の国内臨床試験では奏効率が向上したにも関わらず、明らかな生存率の延長が認められるかどうか明らかではありませんでした。現在、化学療法と併用するモガムリズマブ(抗 CCR4 抗体)の、投与量や投与のタイミングが検討されています。

この研究では、抗がん剤により腫瘍細胞を減少させておき、引き続き新規薬剤のモガムリズマブ(抗 CCR4 抗体)を投与する、逐次併用の治療法を開発することで、腫瘍細胞をさらに抑え、臨床成績の改善を目指します。さらに、免疫抑制作用のある CCR4 発現制御性 T 細胞を除去する作用がモガムリズマブ(抗 CCR4 抗体)にあることから、腫瘍免疫作用を高め、免疫担当細胞が腫瘍を抑制する間接的な作用も報告されています。これらの相乗効果により、より成績が向上することが期待されています。

この研究によって、患者さん毎の最適な治療法の確立につながり、あなたと同じ成人 T 細胞白血病リンパ腫の次世代の患者さんの治療に大きく役立つことが期待されます。

5. この研究で使用する薬剤について

この研究では、次の薬剤を使用します。

シクロホスファミド(販売名：エンドキサン)

ドキシソルビシン (販売名：アドリアシン等)

ビンクリスチン (販売名：オンコビン)

プレドニゾン (販売名：メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム 等)

モガムリズマブ (販売名：ポテリジオ)

これらの薬剤はすべて厚生労働省が定めた保険適応内で使用します。

6. 研究参加予定人数

この研究は複数の施設でおこなわれ、最大 24 例の患者さんにご参加いただく予定です。

7. この研究の実施予定期間とスケジュール

この研究の参加登録期間は、九州大学病院で承認されてから 2019 年 10 月 31 日までを予定しております。なお、登録期間が終了した時点または不適合でない 24 例の登録が確認された時点で登録は終了します。ご参加いただきました患者さんは登録後 1 年間、この研究での治療状況や病気の状況を調査いたします。

更に、最後に登録された患者さんの治療開始の 1 年後にも、全ての登録患者さんの病気の状況を一齐調査いたします。一齐調査は 2020 年 11 月頃を予定しております。

その後、調査した結果をもとに、2021 年 10 月末までに研究の結果をまとめ、この研究を終了する予定です。

登録期間: IRB 承認日~2019年10月31日
追跡期間: 2019年11月1日~2020年10月31日
解析期間: 2020年11月1日~2021年10月31日
研究期間: IRB 承認日~2021年10月31日

8. この研究の方法

8.1. 研究への登録

あなたに、この研究の内容をご説明し、この研究への参加の同意を文書によりいただき、この研究に登録いたします。参加に同意されましたら、患者さんがこの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。

これらの検査結果によっては、この研究にはご参加いただけないことがあります。しかし、その場合でも、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。

8.2. 対象となる患者さん

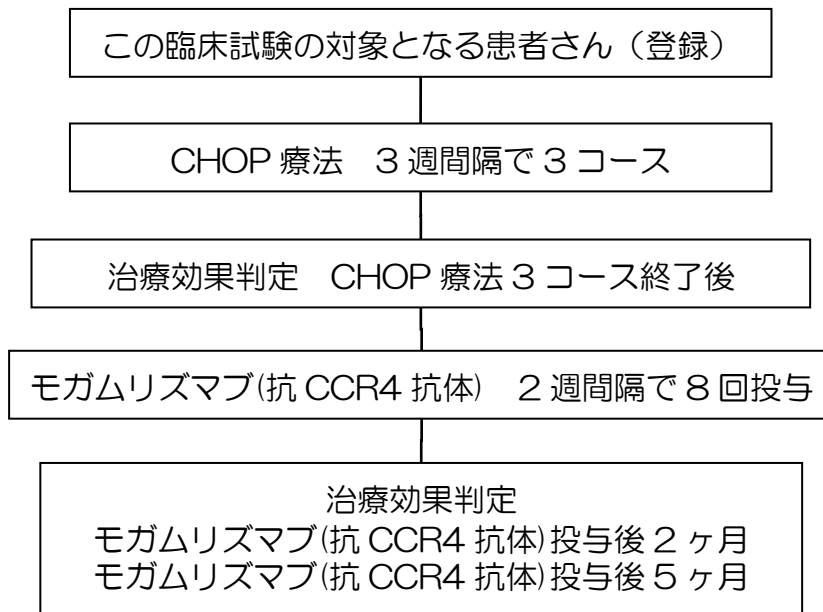
以下 1)-5)の全てにあてはまる方が対象となります。

- 1) 成人 T 細胞白血病リンパ腫とはじめて診断された患者さんで、現時点で同種造血幹細胞移植が非適応と考えられる患者さん。
- 2) 医師により、この研究で規定する病気の分類基準にあてはまる診断がなされた患者さん。
- 3) 医師による、治療効果判定ができる成人 T 細胞白血病リンパ腫の病変を有する患者さん。
- 4) 全身状態が良好で、重い臓器障害のない患者さん。
- 5) 同意取得時の年齢が 20 歳以上で、文書で同意が得られた患者さん。

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) インスリンの使用によってもコントロール不良の重症な糖尿病を合併する患者さん。
- 2) コントロール不良の高血圧症、自己免疫疾患の患者さん。
- 3) 活動性の感染症を有する患者さん。
- 4) 心筋梗塞、うっ血性心不全の既往、不安定狭心症を合併する患者さん。
- 5) 心エコー等の検査で心臓の機能が低下していると診断された患者さん。
- 6) 成人 T 細胞白血病リンパ腫病変以外の重度の皮膚障害を合併する患者さん。
- 7) 成人 T 細胞白血病リンパ腫の腫瘍細胞が中枢神経に浸潤している患者さん。
- 8) 成人 T 細胞白血病リンパ腫以外に、活動性の重複癌を有する患者さん。
- 9) B 型肝炎ウイルス抗原陽性あるいは、ヒト免疫不全ウイルス(エイズウイルス)抗体陽性の患者さん。
- 10) 精神病、または精神症状を有してこの研究への参加が困難と思われる患者さん。
- 11) 妊婦あるいは妊娠している可能性のある、または授乳中の患者さん。
- 12) その他担当医師が実施困難と判断した患者さん。

8.3. 研究の流れ



最初に CHOP 療法を、3 週間を 1 コースとして、3 コース(3 回)行います。3 週間隔で行えるように、白血球を増やす G-CSF という薬を投与します。

あなたに、腫瘍細胞の浸潤による臓器の障害や、腎障害などがある場合は、1 コース目の化学療法は、CHOP 療法に準じた化学療法を実施する場合があります。

CHOP 療法：3 種類の抗がん剤(シクロホスファミド,ドキシソルビシン,ピンクリスチン)と副腎皮質ホルモン(プレドニゾロン)の計 4 種類の薬剤を組み合わせる治療法

		1	2	3	4	5	6……
		日	日	日	日	日	21日
シクロホスファミド (750 mg/m ² /日)	点滴	↓					
ドキシソルビシン (50 mg/m ² /日)	静注	↓					
ピンクリスチン (1.4~2.0 mg/m ² /日)	静注	↓					
プレドニゾロン (100 mg/日)	経口/静注	↓	↓	↓	↓	↓	

CHOP 療法終了後に、腫瘍細胞の縮小率や病変の状況を画像診断や血液検査等で確認し、治療効果判定を行います。その後、モガムリズマブ(抗 CCR4 抗体)を2週間隔で合計 8 回の投与を行います。

		1	3	5	7	9	11	13	15
		週	週	週	週	週	週	週	週
モガムリズマブ (1 mg/kg/日)	点滴	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

モガムリズマブ(抗 CCR4 抗体)投与後 2 ヶ月と 5 ヶ月に、腫瘍細胞の縮小率や病変の状況を画像診断や血液検査等で確認し、治療効果を確認いたします。

副作用などの理由で、モガムリズマブ投与が 8 回出来なくても、薬剤の効果持続期

間を考慮しこの研究を中止とはいたしません。

8.4. この研究の評価項目と検査予定

この研究の開始前に血液検査や画像診断で病気の評価をおこないます。さらに、心機能検査、肺機能検査、血液検査などをおこないこの研究に参加できるかどうか判断いたします。また、血液検査や画像診断で治療効果の判定を行います。これらの検査は成人 T 細胞白血病リンパ腫の患者さんを診療する際に日常おこなわれる検査です。

下記に示す項目がこの研究の開始前の評価内容と検査実施項目です。

項目	評価内容・検査項目
患者背景	生年月日、年齢、性別、病型分類、既往歴、合併症の有無
一般状態・臨床症状	自覚症状・他覚所見の有無、全身状況の把握
バイタルサイン	血圧、脈拍数、体温、身長、体重
心肺機能検査	心電図、動脈血酸素分圧 (PaO ₂) または酸素飽和度 (SpO ₂)、心エコーまたは心シンチ
血液学的検査	白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画、ATL細胞数
血液生化学検査	総ビリルビン、LDH、AST、ALT、ALP、BUN、クレアチニン、カルシウム、CRP
感染症検査	サイトメガロウイルス抗体価、B型肝炎ウイルス抗原、B型肝炎ウイルス抗体価、C型肝炎ウイルス抗体価、ヒト免疫不全ウイルス(エイズウイルス)抗体価
画像診断	胸部単純X線、全身CT、PET(任意)
疾患関連検査	ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型抗体価、ポテリシオテスト

なお、研究の実施期間中に、上記の検査を実施することは規定されていませんが、担当医が、日常の診療と同様に必要に応じて、検査を実施します。

<研究での検査>

この研究の実施期間中は、日常おこなわれる検査とは別に、治療によりどの程度、患者さんの免疫の状態が変化したか、腫瘍細胞に対する治療効果が得られたか、モガムリズマブが治療効果の得られる薬物濃度で血液中に存在するかなどのこの研究用の検査をおこないます。

研究での検査は以下の項目です。

免疫の状態の変化を確認する検査

- ・悪性リンパ腫解析検査
- ・制御性 T 細胞数：CD4/CD25/FOXP3/CD45RA
- ・サイトカイン網羅的測定

腫瘍細胞を確認する検査

- ・CCR4 陽性細胞数：CD4/CD25/CCR4
- ・HTLV-1 プロウイルス量(定量 PCR)

モガムリズマブの薬物濃度の検査

- ・モガムリズマブ血中濃度

下記に示すようなスケジュールで治療状況の調査や検査をおこないます。

	研究での 検査	薬剤投 与状況	副作用	治療効 果判定	病気の 状況 調査
症例登録時	○				○
CHOP 療法 1 コース		○	○		
CHOP 療法 2 コース		○	○		
CHOP 療法 3 コース		○	○		
CHOP 療法 3 コース後				○	○
モガムリズマブ 投与直前	○				
モガムリズマブ投与 1 回目		○	○		
モガムリズマブ投与 2 回目		○	○		
モガムリズマブ投与 3 回目		○	○		
モガムリズマブ投与 4 回目		○	○		
モガムリズマブ投与 2 ヶ月後	○			○	○
モガムリズマブ投与 5 回目		○	○		
モガムリズマブ投与 6 回目		○	○		
モガムリズマブ投与 7 回目		○	○		
モガムリズマブ投与 8 回目		○	○		
モガムリズマブ投与 5 ヶ月後	○			○	○
CHOP 療法開始 12 ヶ月後	○				○
最後に登録された患者の CHOP 療法開始 1.5 年後に全例一斉調査					○

9. この研究の対象者として選ばれた理由

「8.2. 対象となる患者さん」の参加基準に当てはまる患者さんであったためこの研究への参加をご提案させていただきます。

10. 経済的負担等について

この研究は、通常健康保険の範囲内でおこなわれ、この研究期間中の観察・検査・使用薬剤等はあなたの健康保険が適用されます。この研究として実施する検査（悪性リンパ腫解析検査、CD4/CD25/FOXP3/CD45RA、サイトカイン網羅的測定、CD4/CD25/CCR4、HTLV-1 プロウイルス量、モガムリズマブ血中濃度）の実施費用は、研究グループで負担しますので、あなたに特別な費用負担が生じることはありません。

尚、あなたがこの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。

11. この研究によって期待される利益と、侵襲等の負担

この研究に参加することによって、あなたの病気がこれまでの治療とくらべて良くなることを期待しています。

この研究で行われる治療は保険診療が認められている、標準治療に準じた治療ですが、成人 T 細胞白血病リンパ腫の患者さんに対して、CHOP 療法後に引き続き、モガムリズマブを投与する投与方法は、この研究が最初の試みとなるため、予期しない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、その後に成人 T 細胞白血病リンパ腫が増悪してしまうこともありえます。

12. 予測され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に列挙いたしますが、下記に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。

12.1. CHOP 療法での副作用

CHOP療法で使用される抗がん剤(シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン)と副腎皮質ホルモン(プレドニゾン)で報告されている主な副作用は次の通りです。

シクロホスファミド

【重要な基本的注意】

1. 骨髄抑制、出血性膀胱炎等の重篤な副作用が起こることがある。
2. 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
3. 二次性悪性腫瘍(急性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、膀胱腫瘍、腎盂・尿管腫瘍等)が発生したとの報告がある。

【副作用等発現状況】

評価対象例5021例中、主なものは、白血球減少1903例(37.90%)、悪心・嘔吐1041例(20.73%)、脱毛1221例(24.32%)等。

【重大な副作用】

1. ショック、アナフィラキシー(頻度不明)、2. 骨髄抑制(頻度不明)、3. 出血性膀胱炎、排尿障害(頻度不明)、4. イレウス、胃腸出血(5%未満)、5. 間質性肺炎、肺線維症(頻度不明)、6. 心筋障害、心不全(5%未満)、7. 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)、8. 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群(頻度不明)、9. 肝機能障害、黄疸(頻度不明)、10. 急性腎不全(頻度不明)、11. 横紋筋融解症(頻度不明)

ドキソルビシン

【重要な基本的注意】

1. 骨髄機能抑制、心筋障害等の重篤な副作用が起こることがある。
2. アントラサイクリン系薬剤未治療例で、本剤の総投与量が500mg/m²を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多くなる。
3. 他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、二次性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)が発生することがある。

4. 感染症、出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。

【副作用等発現状況】

承認時及び副作用頻度調査において、1,196例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は1,103例(発現率92.2%)で、3,516件であった。主な副作用は脱毛737件(61.6%)、白血球減少519件(43.4%)、悪心・嘔吐513件(42.9%)、食欲不振475件(39.7%)、口内炎266件(22.2%)、血小板減少187件(15.6%)、貧血・赤血球減少175件(14.6%)、心電図異常145件(12.1%)であった。

【重大な副作用】

1. 心筋障害、2. 汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の骨髓機能抑制及び出血、3. ショック、4. 間質性肺炎

ビンクリスチン、

【重要な基本的注意】

1. 用量規制因子は神経毒性であり、用量依存的に重篤な末梢神経障害及び筋障害が起こることがある。
2. 骨髓抑制作用に起因する重篤な副作用(致命的な感染症及び出血)が起こることがある。
3. 高度な骨髓抑制による感染症出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
4. 治療時に腫瘍が崩壊する腫瘍崩壊症候群(腹部痛、血尿、高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、腎不全)を伴うことがある。
6. 多剤併用化学療法を受けた患者で、非可逆的な性腺障害(精子形成不全(無精子症等)、無月経等)が認められたとの報告がある。
8. ドキソルピシン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、24時間持続静脈注射を実施する場合は、直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による組織障害を起こすおそれがある。
9. 他の抗悪性腫瘍剤との併用により、肝中心静脈閉塞症(VOD)が発症したとの報告がある。

【副作用等発現状況】

承認時における安全性評価対象例は、単独投与例62例及び併用投与例125例であった。そのうち認められた主な副作用はしびれ感62例(33.2%)、脱毛41例(21.9%)、下肢深部反射減弱・消失20例(10.7%)、倦怠感(3.7%)、四肢疼痛(3.2%)、筋萎縮(2.1%)、眩暈(1.1%)、排尿困難(1.1%)であった。

【重大な副作用】

1. 末梢神経障害(神経麻痺、筋麻痺、痙攣等) (25.5%)、2. 骨髓抑制 汎血球減少(0.7%)、白血球減少(29.8%)、血小板減少(19.8%)、貧血(5.7%)、3. 錯乱、昏睡(頻度不明)、4. イレウス(頻度不明)、5. 消化管出血、消化管穿孔(頻度不明)、6. 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)、7. アナフィラキシー(頻度不明)、8. 心筋虚血(頻度不明)、9. 脳梗塞(頻度不明)、10. 難聴(頻度不明)、11. 呼吸困難及び気管支痙攣(頻度不明)、12. 間質性肺炎(0.5%)、13. 肝機能障害、黄疸(0.5%)

プレドニゾン

【重要な基本的注意】

1. 高用量を急速静注(500mgを超える用量を10分未満で投与)することにより、心停止、循環性虚脱、不整脈等があらわれたとの報告がある。
2. 誘発感染症、循環器障害、続発性副腎皮質機能不全、消化性潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれることがある。
3. 気管支喘息患者の喘息発作を悪化させることがある。
4. 特に、水痘又は麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがある。

【副作用等発現状況】

使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査は実施していません。

【重大な副作用】

1. ショック、2. 心停止、循環性虚脱、不整脈、3. 感染症、4. 続発性副腎皮質機能不全、5. 骨粗鬆症、骨頭無菌性壊死、6. 胃腸穿孔、消化管出血、消化性潰瘍、7. ミオパチー、8. 血栓症、9. 頭蓋内圧亢進、痙攣、10. 精神変調、うつ状態、11. 糖尿病、12. 緑内障、後のう白内障、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部網膜色素上皮症、13. 気管支喘息、14. 心破裂、15. 膵炎、16. うっ血性心不全、17. 食道炎、18. カポジ肉腫、19. 腱断裂、20. 肝機能障害、黄疸

12.2. モガムリズマブの副作用

モガムリズマブの投与にあたって、以下の警告と投与にあたっての注意事項が製造販売元から出されています。

【警告】中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群:SJS)等の全身症状を伴う重度の皮膚障害が報告されていることから、本剤投与開始時より皮膚科と連携の上、治療を行うこと。

【投与にあたっての注意事項】

本剤発売(2012年5月29日)から2014年7月31日までに、203例273件の皮膚障害が報告され、このうち、中毒性表皮壊死融解症(TEN)による死亡例を含む重篤な皮膚障害は67例84件でした。一般に中毒性表皮壊死融解症(TEN)および皮膚粘膜眼症候群(SJS)の発現頻度は、100万人あたり年間0.4~1.2人および1~6人と報告されています。

本剤の市販直後調査期間において、当社が推計したおおよその使用患者数約400例のうち、本剤投与によりTEN/SJSが5例と高頻度で報告されています。本剤投与により高頻度で重度の皮膚障害の発現が報告されているため、投与開始時より皮膚科と連携の上で治療を行ってください。その上で、皮膚障害発現の早期から適切な診断・処置を行い、皮膚障害の増悪を回避することが極めて重要です。

モガムリズマブで報告されている主な副作用は次の通りです。

【重要な基本的注意】

1. 重度のインフュージョン・リアクション(発熱、悪寒、頻脈、血圧上昇、悪心、低酸素血症、嘔吐等)があらわれることがある。
2. 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重度のInfusion reactionがあらわれることがある。
3. 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、血液毒性が増強されることがある。

【副作用等発現状況】

国内の臨床試験(第Ⅰ相臨床試験 1 試験、第Ⅱ相臨床試験 2 試験)の安全性評価対象 80 例中、79 例(98.8%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用(10.0%以上)は、リンパ球減少 71 例(88.8%)、Infusion reaction 47 例(58.8%)、発熱 45 例(56.3%)、白血球減少 45 例(56.3%)、好中球減少 38 例(47.5%)、血小板減少 37 例(46.3%)、悪寒 26 例(32.5%)、ALT(GPT)上昇 25 例(31.3%)、AST(GOT)上昇 21 例(26.3%)、Al-P 上昇 19 例(23.8%)、発疹 19 例(23.8%)、LDH 上昇 14 例(17.5%)、頻脈 13 例(16.3%)、悪心 11 例(13.8%)、血中アルブミン減少 10 例(12.5%)、ヘモグロビン減少 10 例(12.5%)、血圧上昇 9 例(11.3%)、血中リン減少 9 例(11.3%)、低酸素血症 9 例(11.3%)、そう痒症 9 例(11.3%)、鼻咽頭炎 8 例(10.0%)、低アルブミン血症 8 例(10.0%)であった。

【モガムリズマブ単独投与時の重大な副作用】

1. インフュージョン・リアクション(58.8%)
2. 重度の皮膚障害:中毒性表皮壊死融解症(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(1.3%)、発疹(6.3%)、丘疹性皮疹(1.3%)、紅斑性皮疹(1.3%)
3. 感染症(13.8%)
4. B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎(頻度不明)、肝炎(1.3%)
5. 腫瘍崩壊症候群(1.3%)
6. 重度の血液毒性:リンパ球減少(71.3%)、白血球減少(18.8%)、好中球減少(18.8%)、血小板減少(7.5%)、発熱性好中球減少症(2.5%)及びヘモグロビン減少(1.3%)
7. 肝機能障害:ALT(GPT)上昇(31.3%)、AST(GOT)上昇(26.3%)、Al-P 上昇(23.8%)、LDH 上昇(17.5%)、 γ -GTP 上昇(6.3%)、高ビリルビン血症(3.8%)及び肝機能異常(2.5%)
8. 間質性肺疾患:肺臓炎(1.3%)、間質性肺炎(頻度不明)
9. 高血糖(2.5%)

【モガムリズマブ併用 VCAP/AMP/VECP 療法*時の重大な副作用】

1. インフュージョン・リアクション(44.8%)
2. 重度の皮膚障害:中毒性表皮壊死融解症(頻度不明)、発疹(3.4%)、丘疹性皮疹(20.7%)、紅斑性皮疹(6.9%)
3. 感染症(58.6%)
4. B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎(頻度不明)
5. 腫瘍崩壊症候群(20.7%)
6. 重度の血液毒性:リンパ球減少(96.6%)、白血球減少(100%)、好中球減少(100%)、血小板減少(89.7%)、発熱性好中球減少症(89.7%)
7. 肝機能障害:ALT(GPT)上昇(37.9%)、AST(GOT)上昇(27.6%)、Al-P 上昇(17.2%)、LDH 上昇(24.1%)、 γ -GTP 上昇(6.9%)、高ビリルビン血症(13.8%)及び肝機能異常(13.8%)
8. 間質性肺疾患:肺臓炎(3.4%)、間質性肺炎(10.3%)
9. 高血糖(37.9%)

*VCAP/AMP/VECP 療法(mLSG15 療法とも呼ばれています)は、ATL の患者さんに対して行われる標準的な化学療法の一つです。抗がん剤を VCAP 療法(V:ビンクリスチン,C:シクロホスファミド,A:ドキシソルピシン,P:プレドニゾロン)、AMP 療法(A:ド

キソルピシン、M:ラニムスチン、P:プレドニゾロン)、VECP 療法(V:ビンデシン、E:エトポシド、C:カルボプラチン、P:プレドニゾロン)という組み合わせで、1 週間間隔で順番に投与し、4 週間で1 コースとして、原則6 コース繰り返す化学療法です。また、2、4、6 コース目のVCAP 療法開始前にシタラビン、メトトレキサート、プレドニゾロンを髄空内注射します。

13. 健康被害が発生した場合の対応と補償について

この研究は、これまでの報告に基づいて科学的に計画された治療方法で、あなたの病気の状態に合わせ、予想される危険に対しては、十分配慮して治療をおこないます。しかし、この研究の対象となる患者さんの病気は治療が難しい血液の悪性腫瘍(成人T細胞白血病リンパ腫)であり、この研究の治療方法は、非常に合併症の多い治療です。

したがって、この治療方法に関連した死亡を含む健康被害はやむをえず発生することが予測されます。通常、健康被害に対する治療費等の補償金は医薬品副作用被害救済制度に基づいて支払われますが、抗がん剤などの薬剤は、保険適応内・適応外に関わらず特別な補償の制度はありません。

もし、この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おこないます。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。

また、この研究では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、この研究への参加をご判断ください。

健康被害が発生した場合に照会または連絡すべき当院の窓口は、以下となります。

〇〇〇-▲▲▲-□□□□ (△△△科) (平日 8:30~17:00)

14. この研究に参加しない場合の治療法について

この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。どのような治療法があるかは、「3. あなたの病気に対する治療法について」をご覧ください。

15. この研究への参加とその撤回について

この研究に参加されるかどうかは、あなたの自由です。あなたの自由意思が最優先されます。この研究に参加されない場合でも、今後の治療に関して、何ら不利益を被ることはありません。また、この研究に参加されることに同意した後でも、いつでもどのような理由でも、何ら不利益を受けることなく、この研究への参加を取り止めることができます。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。

なお、個人情報保護や研究の独創性の確保に支障が生じない範囲内で、研究計画及び実施方法についての資料を入手又は閲覧することができますので、希望される場合は担当医師までお申し出下さい。

また、あなたの意思により、途中で研究の参加をやめられる場合でも、中止までに

得られた情報や、中止後の安全性確認の情報を使用させていただきますようお願いいたします。情報の使用についても中止を希望される場合は、同意撤回書にご記入のうえ、担当医師までお知らせください。

16. この研究を中止する場合について

あなたがこの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中止理由】

- この研究の基準に基づき、あなたの原病の悪化が認められた場合
- 副作用によりこの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

【臨床全体に関する中止理由】

- 途中評価によりこの研究の完遂が困難と判断された場合
- この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

途中でこの研究を中止することになった場合には、その後、あなたに、最善の治療をおこないます。

なお、あなたが、個人の状態に関する理由で中止した場合は、同意の撤回を除いて、その後の経過観察については継続しておこないます。

17. この研究に関する情報の入手及び閲覧について

この研究の進行中に、あなたのこの研究への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研究への参加を取り止めることができます。

また、あなたがこの研究に関する資料（研究計画書その他の研究の実施に関する資料）を入手またはご覧になりたい場合は、他の患者さんの個人情報保護され、この研究の独創性が保たれる範囲内で閲覧いただけるように手続きをいたしますので、担当医師または相談窓口までお申し出下さい。

18. 公開データベース登録について

この研究の結果は、2021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、本研究は厚生労働省が整備するデータベース（jRCT）に登録されており、情報を公開・公表します。また、研究の結果についてもjRCTにおいて公表されます。

研究の結果が公表される場合、研究参加者個人が特定される情報は公開されません。この研究の情報が公開・公表されるjRCTのURLは以下の通りです。

jRCT (<https://jrct.niph.go.jp/>)

19. モニタリングと監査について

モニタリングとは、本研究において患者さんの人権や安全が保護されていること、研究のデータが正確で各施設のカルテなどの資料と比較して検証できること、研究が最新の研究計画書、臨床研究の規則などを守って実施されていることを確認する行為です。

また、監査とは、本研究が適切で安全に行われ、参加している患者さんの人権が守られているか、検査や診断の結果が正しく報告されていることを確かめる調査のことです。

この研究が適切かつ安全に実施され、患者さんの人権が守られ、検査や診断の結果が正確に報告されているかを確認するために、第三者による施設訪問モニタリングや監査を受けることがあります。この場合、第三者として他の医療機関の医療関係者やデータ管理者などが、患者さんのカルテや検査記録等の原資料を直接拝見することがあります。この場合の担当者は法令に基づいて個人情報を持することが義務付けられています。

20. 個人情報保護について

あなたのプライバシーに関することは第三者に漏れないよう十分配慮されています。あなたの氏名等個人情報は参加施設から登録・データセンターへ知らされることはなく、あなた個人を特定する情報がわからないようにして番号で連絡され、研究に関する情報等をパソコンで管理する場合は当院にて厳重に管理いたします。

もし誤って知らされた場合には、記録媒体によらず破棄するか、もしくはマスキングなど判読不能とする適切な処理を行った上で保管いたします。また、第三者が当該医療機関の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接被験者を識別できる情報が、登録・データセンターのデータベースに登録されることはなく、正当な理由なく記録用紙そのものが登録・データセンターから持ち出されることもありません。

この研究の研究成果は学会や学術雑誌に公表させて頂く予定ですが、あなたの個人情報が特定される情報は含まれることはなく、公開されることもありません。また、研究の目的以外に、研究で得られた被験者の情報を使用されることもありません。

なお、この研究の対象者の秘密が守られることを前提として、モニタリングや監査、認定臨床研究審査委員会、厚生労働省の関係者などが、必要な範囲内でこの研究に参加していただいている皆様の情報を閲覧する場合があります。同意書に署名することでこの閲覧に同意したことになります。

21. 試料・情報の保管および廃棄の方法について

実施医療機関においては、研究に用いられる情報及び全ての臨床研究に関連する記録の保管・廃棄等の管理については、原則、医療機関の規定に従いますが、保管期間については、本研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は本研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までは最低保管します。医療機関の長または記録の保管責任者は、これらの記録がこの保存義務期間中に紛失または破棄されることがないように、また、求めに応じて提示できるような措置を講じます。

登録・データセンターにおいては、研究のデータおよび研究などの実施に係わる重要な文書（研究実施計画書、症例報告書など）は、研究の中止または本研究の総括報告書の概要をjRCTに公表した日（研究が終了した日）から10年を経過した日までの間保存します。また、この研究から得られた情報は、期間経過以降に機密文書処理業者に委託し、溶解処理により廃棄します。データを破棄する場合は、匿名のまま廃棄します。

悪性リンパ腫解析検査、CD4/CD25/CCR4、CD4/CD25/FOXP3/CD45RA、HTLV-1 プロウイルス量、モガムリズマブ血中濃度は、株式会社エスアールエル・メディサーチが測定を実施します。

サイトカイン網羅的測定用の血清検体は、株式会社エスアールエル・メディサーチで一定期間保管された後、九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学に送付され、九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学で測定を実施します。

この研究で得られたあなたの血液については、測定が終われば、測定機関の手順に則り、適切に廃棄します。

しかし、この研究で得られたあなたの血液や測定結果、カルテの情報等は、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存し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えております。

具体的には、この研究で得られた情報と九州大学でのサイトカイン網羅的測定が終わった後、残った血清検体を九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学で、保存させていただきます。

なお、二次利用を行う場合には、「22. データおよび試料の二次利用について」に則って行われます。

22. データおよび試料の二次利用について

本研究で得られたデータを別の研究に二次利用する場合も、あなたの実名を出すようなことは一切ありません。あなたの病状や名前などに関する情報を含めプライバシーは厳重に守ります。二次利用する研究は、必ず施設長に研究の施行の承認を求め、データ類の扱いも含め、適切な研究計画であるかどうか、倫理審査委員会（または認定臨床研究審査委員会）で評価がなされて、所属機関の長に承認された後に初めて実施されます。このような評価・承認の過程を経ず、研究者が二次利用することはありません。

23. この研究の資金について

この研究は九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科が立案・計画し、研究の実施においては、実施計画書の作成支援、データ処理及びデータ解析などは、参加される先生方の協力を得て一般社団法人九州臨床研究支援センター（CReS九州）が行います。

これらにかかる費用については一般社団法人九州臨床研究支援センター（CReS九州）は協和キリン株式会社と「臨床研究に関する契約書」を締結し、協和キリン株式会社から支払われます。本研究は医師主導多施設共同臨床研究であり、協和キリン株式会社は、本研究の研究計画書の作成、実施、解析、公表等には関わりませんが、一般社団法人九州臨床研究支援センター（CReS九州）より、研究の進捗状況や有害事象について定期的に報告を受けます。

本研究に参加する研究者には、研究に伴う経費（旅費その他）について九州臨床研究支援センター（CReS九州）から提供を受けますが、これらは国の各種規定（厚生労働科学研究費補助金の補助対象経費の内訳等）を基準にして支給額が決められています。また、各研究施設（医療機関）においても関係者の追加業務が発生するため、研究参加施設と九州臨床研究支援センターが「臨床研究契約書」を締結し、九州臨床研究支援センターから医療機関に研究協力費が支払われます。

そのため、企業からの資金提供を受けることによって、患者さんの利益と研究者の利益が相反する（利益相反）ことが生じないように十分な配慮がされています。

24. この研究の利益相反について

臨床研究が企業の利益のために行われるのではないかと、研究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。このように、患者さんの利益と研究者や企業の利益が相反（衝突）する可能性のある状態を利益相反と呼びます。

患者さんの利益が最優先されることは当然ですが、臨床研究においては利益相反の判断がきわめて難しくなっています。そのような問題に対応して、特定臨床研究に参加する予定の人々には、その研究の資金源も含めて、十分な説明がなされなければならないことが国際的ルールとして定められています。

試験代表者である加藤 光次(九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科)は、この研究で使用する、doxorubicin(商品名 アドリアシン®)、mogamulizumab(商品名:ポテリジオ®)の製造販売元である協和キリン株式会社との利益相反については、厚生労働省の通知である「臨床研究法における臨床研究の利益相反管理について」とその手順書である「臨床研究法における利益相反管理に関する標準業務手順書 ver.1.0」に基づいて確認した結果、加藤 光次には、開示すべき利益相反がないことが、確認されています。

また、この研究の利益相反は、認定臨床研究審査委員会の審査および承認を得ております。利害関係に関して変更のあった場合は、再度、認定臨床研究審査委員会の審査および承認を受けることになります。なお、施設試験責任医師等、この研究に関わる者の利益相反の管理については、各参加施設の規程に従います。

今後は、この研究に関わる全ての関係者との利益相反についても、厚生労働省の通知である「臨床研究法における臨床研究の利益相反管理について」とその手順書であ

る「臨床研究法における利益相反管理に関する標準業務手順書」に基づいて確認され、年1回、確認し、認定臨床研究審査委員会へ報告することが義務付けられています。

25. 特許権等について

この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。

26. お守りいただきたいこと

この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。

27. この研究の実施体制

この研究は、福岡血液骨髓移植グループ (Fukuoka Blood and Marrow Transplantation Group : FBMTG) (代表幹事：九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野 教授 赤司浩一) 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。

試験代表者・責任者等の氏名および職名

試験代表者：九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科・講師・加藤 光次

試験責任者：九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科・講師・加藤 光次

研究事務局：(医学・臨床に関すること)

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 加藤光次

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

TEL: 092-642-5230 FAX: 092-642-5247

この研究の運営事務局 (事務や手続きに関すること)

一般社団法人九州臨床研究支援センター (CReS 九州)

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

TEL: 092-631-2920 FAX: 092-631-2929

登録・データセンター

一般社団法人九州臨床研究支援センター (CReS 九州)

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

TEL: 092-631-2920 FAX: 092-631-2929

共同研究実施機関

別添1 「FBMTG MOG16 参加施設一覧」 をご覧ください。

28. この研究の実施体制と連絡先（苦情・相談窓口）

この研究のことで何かわからないことや心配なことがありましたら、いつでも、ここに記載されている連絡先にお尋ねください。

研究責任医師：職名・〇〇 〇〇

研究分担医師：職名・〇〇 〇〇、職名・〇〇 〇〇、職名・〇〇 〇〇

連絡先（苦情・相談窓口）：

□□□-□□□-□□□□（△△△科外来）（平日0:00～00:00）

□□□-□□□-□□□□（△△△科病棟）（夜間・休日）

【この研究の審査業務を行った認定臨床研究審査委員会】

特定非営利活動法人治験ネットワーク福岡 臨床研究審査委員会

認定番号：CRB7180004

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1 先端医療イノベーションセンター1階

TEL：092-643-7171

E-mail：mail@crnfukuoka.jp

URL：<http://www.crnfukuoka.jp>

認定臨床研究審査委員会に関する資料（認定臨床研究審査委員会の手順書、委員名簿、審査された内容および審査結果など）は閲覧することが可能ですので、ご希望がありましたら、遠慮なく担当医師または病院の担当者へお伝えください。

29. その他特記事項

協和キリン株式会社には「医師主導臨床研究に関する契約」に基づき、この研究で発生した副作用の情報を、あなたの個人情報を含まないようにして報告いたします。

同意書

病院 病院長 殿

私は「初発未治療成人T細胞性白血病リンパ腫に対するCHOP療法mogamulizumabの逐次併用に関する臨床試験 FBMTG MOG16」について、以下の説明を受けました。

説明を受け理解した項目

- | | |
|----------------------------|----------------------------|
| 1. 特定臨床研究について | て |
| 2. あなたの病気について | 16. この研究を中止する場合について |
| 3. あなたの病気に対する治療法について | 17. この研究に関する情報の入手及び閲覧について |
| 4. この研究の目的、背景、意義 | 18. 公開データベース登録について |
| 5. この研究で使用する薬剤について | 19. モニタリングと監査について |
| 6. 研究参加予定人数 | 20. 個人情報保護について |
| 7. この研究の実施予定期間とスケジュール | 21. 試料・情報の保管および廃棄の方法について |
| 8. この研究の方法 | 22. データおよび試料の二次利用について |
| 9. この研究の対象者として選ばれた理由 | 23. この研究の資金について |
| 10. 経済的負担等について | 24. この研究の利益相反について |
| 11. この研究によって期待される利益と侵襲等の負担 | 25. 特許権等について |
| 12. 予測される副作用等について | 26. お守りいただきたいこと |
| 13. 健康被害が発生した場合の対応と補償について | 27. この研究の実施体制 |
| 14. この研究に参加しない場合の治療法について | 28. この研究の実施体制と連絡先(苦情・相談窓口) |
| 15. この研究への参加とその撤回について | 29. その他特記事項 |

上記の研究内容について私が説明をしました。

説明年月日 20 年 月 日

同意取得医師 _____

上記に関する説明を十分理解した上で、研究に参加することに同意します。
なお、この同意はいつでも撤回できることを確認しています。

同意年月日 20 年 月 日

患者氏名 _____

提供する試料、診療情報等がこの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に、倫理審査委員会（または認定臨床研究審査委員会）の新たな承認の後、使用されることに同意します。

なお、この同意はいつでも撤回できることを確認しています。

同意年月日 20 年 月 日

患者氏名 _____

本書はコピーを取って患者さんへお渡しください。原本は病院控えとして保管ください。

同意撤回書

病院 病院長 殿

私は「初発未治療成人T細胞性白血病リンパ腫に対するCHOP療法 mogamulizumabの逐次併用に関する臨床試験 FBMTG MOG16」に、参加することに同意しておりましたが、この度、自らの意思により同意を撤回いたします。

情報の研究への利用については、下記にチェックした通りです。

同意撤回以前の情報は研究に利用することを承諾します。

登録時の情報を含む研究参加時点からのすべての情報の研究利用を拒否します。

本研究で得られた試料や情報を別の研究等のために使用する可能性があるため、定められた保存期間を超えて保存することについては、下記にチェックした通りです。

同意撤回しません。

試料や情報の別の研究への利用を拒否しますので、保存されている試料や情報は廃棄して下さい。

『患者本人』 同意撤回日： 年 月 日

氏名： _____ 印 (自署または記名・捺印)

私は、今回の上記の研究についての同意が撤回されたことを認めます。

『医師』 同意撤回確認日： 年 月 日

確認医師： _____ 印 (自署または記名・捺印)