

ガンマグロブリンによる膜性腎症の治療有用性と安全性に関する研究

(High-dose gamma-globulin therapy for nephrotic membranous nephropathy patients, HIGHNESS study) に関する説明および同意書

患者さまへ

この文章は、あなたに今回の臨床試験の内容を説明するためのものです。

よくお読みになり、担当医師からの説明を聞かれた後、十分に理解・納得されたうえで試験に参加するかどうかご自分の意思で判断してください。

試験の参加に同意していただける場合には、この文章の最後にある同意書に署名をし、日付を記入して担当医師にお渡してください。

はじめに

この文章は、当院で実施している「ガンマグロブリンによる膜性腎症の治療有用性と安全性に関する研究」という臨床試験について説明したものです。

1. 臨床試験とは

- 1) 患者さまの協力を得てお薬の効果や治療法について調査・研究することを『臨床試験』といいます。
- 2) 今回行なわれる試験は、すでに国（厚生労働省）に薬として認められ、全国の医療機関で使われているガンマグロブリン（スルホ化人免疫グロブリン製剤）というお薬を用いて行なわれます。
- 3) 当院における臨床試験の実施にあたっては、臨床試験を倫理的観点、科学的観点から審査する金沢医科大学医薬品等臨床研究倫理審査委員会において試験の内容、個人情報^{個人情報}の取扱い、試験結果の提供先とその利用目的などが検討され、承認されています。
- 4) 臨床試験への参加は、自由です。たとえ参加をご辞退された場合でも、あなたが不利益を受けることはありません。
- 5) 臨床試験に参加することに同意された後、あるいはお薬を使い始めた後でも、試験への参加をやめることは自由です。この場合でもあなたが不利益を受けることはありません。
- 6) 臨床試験に不参加あるいは、とりやめた場合、その時点で最善な治療を行ないます。
- 7) この臨床試験に関する計画書や研究方法など、詳しい資料が必要な場合は、試験の独創性に影響がない範囲でいつでも閲覧することができます。

2. あなたの病気（症状）について

膜性腎症は、免疫複合体（体内に入ったウイルス、細菌、異物などの抗原と、それを無害化する抗体が結合したもの）が、糸球体の基底膜に沈着して腎臓の濾過機能を障害する病気で、尿の泡立ち（蛋白尿）、浮腫（むくみ）、全身のだるさなどの症状が起こります。成人のネフローゼ症候群で頻度の高い疾患です。

基本的に病気の進行は緩徐であり、ほとんど無症状だったり、寛解と増悪を自然に繰り返したりもします。しかし、なかには徐々に腎臓の働きが悪くなって、手のほどこしようなない末期腎不全におちいるケースもあります。

治療は、尿蛋白の減少を目的に、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬が用いられますが、これら薬剤は、様々な副作用・合併症のリスクがあります。一方、膜性腎症の約30%は自然寛解するといわれており、欧米のガイドラインでは診断から約6ヶ月間は補助療法にて経過観察することが推奨されています。

今回、ステロイド薬や免疫抑制薬にかわる治療法であるガンマグロブリンの臨床効果ならびに日本での自然寛解の実態を把握することを目的に臨床試験を計画させていただきます。

した。できましたらこの臨床試験に参加していただけたらと思います。

以下に臨床試験について詳しくご紹介しますので、よく読んで上で参加を判断してください。またご不明な点やご心配な点がございましたら、担当医師にご質問やご相談ください。

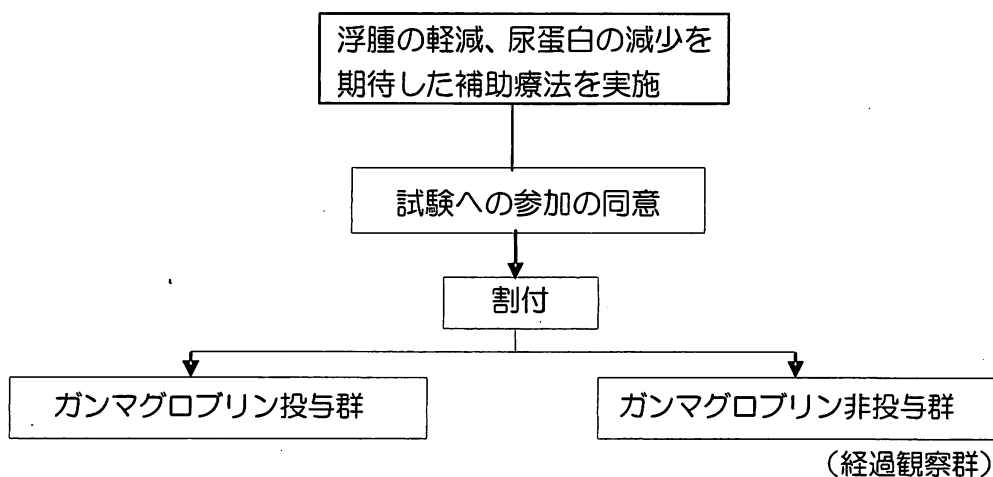
3. 今回の臨床試験について

この試験は、当院のネフローゼ症候群の状態にある膜性腎症の患者さまを対象に行われ、ガンマグロブリンの有効性と安全性について調査します。ガンマグロブリンを投与しない患者さまについては、自然経過を調査させていただきます。

4. 試験の方法について

(1) 試験の流れ

まずは全ての患者さまに、浮腫の軽減のために利尿薬、尿蛋白の減少を期待した補助療法による治療を受けていただきます。その上で、同意いただいた患者さんを2つの方法（ガンマグロブリン投与群、ガンマグロブリン非投与[経過観察]群）に割付けします。どちらの治療法が割り当たるかはコンピューターによって均等に決められ、あなたも担当医師もどちらの治療法に割付けられるかを選択することはできません。この方法を用いることによって、2つの治療法を公平に評価することができます。どちらの治療法に割付けられても、担当医師は提供できる最善の治療を行います。



(2) 使用するお薬について

・ガンマグロブリン群

一般名：乾燥スルホ化人免疫グロブリン

商品名：献血ベニロン-I（帝人ファーマ株式会社）

用法：1日にスルホ化人免疫グロブリン 10g を点滴静注

服用期間：5日間連続投与

*ガンマグロブリン製剤について

ガンマグロブリン製剤は、血液中に多く含まれる免疫グロブリン（抗体）というタ

ンパク質を精製・濃縮した薬剤です。免疫グロブリンは、私たちの体に備わっている感染防御システムの中心的役割を果たしています。免疫グロブリンが低下した場合(免疫不全症)や重症な感染症、様々な自己免疫疾患に対する有効性が証明されており、日本では30年以上にわたり治療に用いられています。

(3) 試験のスケジュール

この試験に参加してからの1年間にわたって患者さまの状態を見守っていきます。この間、患者さまの状態がどう変化したかを追跡するために試験開始前あるいは試験開始時、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、1年の時点で身長、体重、各検査値(血液検査、尿検査など)をデータとして研究に利用させていただきます。

【観察・検査・調査項目及び実施時期】

		割付前	0日	1か月	2か月	3か月	6か月	1年
研究適格性確認		◎						
同意取得		◎						
体重		◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
血圧 mmHg 脈拍		◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
血液検査	RBC, Hb, Ht, WBC, Plts		◎	◎	◎	◎	◎	◎
生化学	血清クレアチニン値 (eGFR*1)	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
	BUN, UA		◎	◎	◎	◎	◎	◎
	TP, Alb	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
	Na, K, Cl,		◎	◎	◎	◎	◎	◎
	T-Chol	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
	HDL-C, LDL-C*2, TG		◎	◎	◎	◎	◎	◎
	AST, ALT		◎	◎	◎	◎	◎	◎
	シスタチン C, 抗 PLA2R 抗体 *3		○	—	—	○	○	○
尿検査	尿中蛋白	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
	尿クレアチニン値	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
有害事象								

◎：必須， ○：必要に応じて実施， *1：eGFRは日本人の194式で求める。 *2：可能な限り実測するが、計算により推定値を求める。 *3：血清を中央に送付し、一括して測定する。

(4) 実施する検査について

スケジュールに沿って、血液検査や尿検査などを行います。これは、安全に治療が行えているかを確認するとともに、治療の効果を確認するためのものであり、この臨床試験だからという特別な検査はありませんし、また、余分な回数を検査することはありません。あなたの病気に対して一般的に行われる範囲内で行います。なお、ここに記載された以外にも、あなたの病気の状態により、担当医師が必要と判断した場合には検査を行うことがあります。

(5) 試験中に制限される薬・治療

他の免疫グロブリン製剤, 副腎皮質ステロイド, 免疫抑制薬

(6) 試験実施期間と参加人数

この試験は、平成23年10月から平成26年3月まで（登録期間は平成25年3月まで）実施され、当院の患者さまのうち複数名の方を、前向きに調査させていただく予定です。

(7) 試験に参加いただける方

この試験にご参加いただけるのは、参加の条件をすべて満たす膜性腎症の患者さまが対象となります。以下に主な参加の条件を示します。

なお、重症で積極的な治療が必要な患者さまについては、今回の研究の対象とはなりません。

- (1) 腎生検にて1次性(特発性)膜性腎症と診断された患者
- (2) ネフローゼ症候群の診断基準を満たすこと
- (3) 尿蛋白量 3.5g/日、血清アルブミン値 3.0g/dL 未満
- (4) 原則、レニン・アンジオテンシン系抑制薬 (ACEI/ARB など) およびスタチンなどの腎保護療法を受けていること
- (5) 30歳以上90歳未満

5. 予想される効果および副作用

(1) 予想される主な効果について

ガンマグロブリン投与により、早期の尿蛋白の減少、寛解が期待されます。また、感染症予防効果も期待されます（過去の予備的な検討で有効性が報告されています）。

(2) 予想される主な副作用について

スルホ化人免疫グロブリン製剤の承認時まで及び使用成績調査等の総症例で 1.24% に副作用が認められており、主な副作用は、発熱 (0.15%)、頭痛 (0.20%)、発疹 (0.15%) 等でした。

重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー様症状 (0.1%未満)、肝機能障害、黄疸 (頻度不明)、無菌性髄膜炎 (頻度不明)、急性腎不全 (頻度不明)、血小板減少 (頻度不明)、肺水腫 (頻度不明) 血栓塞栓症 (頻度不明)、心不全 (頻度不明) が報告されています。

	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症	発赤, 腫脹, 水疱, 汗疱	発疹	熱感, 蕁麻疹, そう痒感, 局所性浮腫等
循環器	血圧低下, 血圧上昇		
肝臓		AST(GOT), ALT(GPT)等の上昇	
消化器			悪心, 嘔吐, 食欲不振, 腹痛
血液	白血球減少, 好中球減少, 好酸球増多, 溶血性貧血, 貧血		
その他	胸痛, 体温低下, CK(CPK)上昇, 喘息様症状	頭痛, 発熱, 悪寒, 戦慄	倦怠感

これらの副作用は今までに報告されているものであり、すべての患者さまにすべての副作用が発現するわけではありません。以上のような予想される副作用・症状に対しては、担当医師が随時観察し、その都度適切な処置を行ないます。

6. 試験への参加が中止となる場合について

この試験にご参加いただいた後、以下の様なことがあった場合は試験への参加を中止することがあります。その場合でもあなたにとって適切な治療を行いますのでご安心ください。

- 1) あなたから参加の取りやめの申し出があった場合
- 2) あなたに好ましくない副作用があらわれ、試験を継続することが困難であると担当医師が判断した場合
- 3) あなたの病状が悪化するなど試験を継続することが困難であると担当医師が判断した場合
- 4) 薬の効果や副作用情報が新たに得られ、この試験を中止する必要があると担当医師が判断した場合
- 5) この試験が中止されることになった場合

なお、試験への参加を中止した場合も、検査スケジュールに従い、可能な限り中止後に診察、検査などを行わせていただきます。

7. 試験終了後の対応について

この試験のお薬の服用期間終了後も、あなたの病気の状態により、担当医師が必要と判断した場合には検査を行うことがあります。

8. 他の治療法について

今回の試験に参加されない場合や、途中で中止された場合の治療については、改めて担医師と相談していただき、あなたの症状や全身状態に合わせて適切な治療を行いますのでご安心ください。

9. 新しい情報の提供について

あなたが試験に参加された後に、今まで知られていなかった重大な副作用の情報など、あなたの参加意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合は、直ちにその情報をお伝えします。この場合、この試験への参加を取りやめることも自由ですので、もう一度自由な意思で参加の継続、あるいは中止をご判断ください。

10. 試験に関連した健康被害が発生した場合について

この試験は、これまでの研究・試験結果に基づいて科学的に計画され、患者さまの安全を最優先に慎重に行います。また、使用するお薬は、他の疾患において既に厚生労働省から認可を受けて発売され、治療に用いられているものです。

もし、この試験により健康被害が生じた場合は、通常診療の範囲で最善の治療を行います。また、予想外の重い副作用が現れ、後遺症を残したりした場合に備え、一括加入の賠償保険に加入しており、また、医師は、医師賠償責任保険に加入しております。

11. 試験に関する費用の負担について

ガンマグロブリン製剤については、製薬企業より無償提供を受けますので、この部分の薬剤費の自己負担金は発生しません。そのほか薬剤や検査は、通常の診療の範囲内で行われます。調査のため通常診療以外の検査などすることはありませんので、通常の診療費の他に新たな費用は発生しません。

12. プライバシーの保護について

- 1) 参加された方の秘密は守られ、名前や個人を識別する情報は一切公表されません。
- 2) この試験によって得られたあなたの診察や検査の結果などは、医学専門誌などに発表する論文などに使われますが、あなたの名前は記号や通し番号に置き換えるなどの工夫をして、あなたの名前や身元などの個人的な情報がわからないようにします。
- 3) この試験を審査する当院の医薬品等臨床研究倫理審査委員会や国（厚生労働省）の担当者があなたのカルテ等を閲覧する場合がありますが、この場合であってもプライバシーは保護されます。
- 4) あなたがこの試験への参加に同意され、同意文書に署名することにより、カルテ等の資料の閲覧を認めていただいたこととなります。
- 5) 途中で試験を中止された場合は、中止までに実施した結果や、中止後のあなたの状

況についても報告させていただきますので、あらかじめご了承ください。なお、この場合であっても、あなたのプライバシーは、守られますのでご安心ください。

1 3. 患者さまに守っていただきたいこと

- 1) 現在、使用している他のお薬や別に受けている治療がある場合には、必ずその治療の内容を担当医師にお伝えいただき、それらの治療を続けるかどうか担当医師と相談してください。
- 2) 他の医療機関を受診したり、新たにお薬が追加になったり、変更になった場合は、必ず薬の種類や量、使用した期間を担当の医師にご連絡ください。
- 3) 新たに他のお薬（市販薬を含む）を使用する際には、事前に担当医師に相談してください。
- 4) 試験の終了、または中止の時まで担当医師の指示に従ってください。
- 5) 患者さまの都合により受診を中断される場合は担当医師にその旨をお伝えください。ご連絡なく中断された場合は、確認のため担当医師から問い合わせさせていただく場合もございますので、ご了承ください。
- 6) 試験期間中、体に何らかの異常を感じた時は、すぐに直接担当医師あるいは責任医師にご連絡ください。

1 4. 試験結果の知的財産権等の帰属について

この試験の成果により知的財産権等が生み出される可能性があります。しかしその際には、それらの知的財産権等は、試験を実施する施設に帰属し、臨床試験に協力していただく患者さまには帰属いたしません。

1 5. 利益相反について

この試験は、厚生労働省科学研究費助成金によって行います。また、この試験に使用するガンマグロブリン製剤については、製薬企業より無償提供を受けますが、その製薬企業からの資金提供は受けていません。この試験の計画・実施・報告において、研究結果に影響を及ぼすような利益相反^{*}関係は存在せず、この臨床試験にご参加いただくことであなたの権利・利益を損ねることはございません。

^{*}利益相反とは、外部との経済的な利益関係等によって、公的研究で必要とされる抗生かつ適正な判断が損なわれる、または損なわれるのではないかと第三者から懸念される事態のこと。

16. 問い合わせ先

この試験に参加いただくことはあくまでも自発的なことです。あなたの意思を大切に
して行なわれます。わからないことや不安な点があればいつでも担当医師に申し出てくださ
い。

この試験に関する責任（担当）医師の名前、および連絡先は次のとおりです。

国立病院機構 北海道医療センター 腎臓内科

責任医師 医長 ・ 山村 剛

担当医師

連絡先 011-611-8111