患者さんへ

「全身性エリテマトーデスの再燃に対する免疫抑制剤併用によるステロイド非依存治療プロトコール*開発」

についてのご説明

*ここでのプロトコールとは、病気の治療方法について定めたものを指します。

第 1.7 版
作成日：2021年10月16日
北海道大学病院

症例登録期間：2020年3月13日(jRCT公開日)～2024年3月12日(4年間)
研究実施期間：2020年3月13日(jRCT公開日)～2025年3月12日(5年間)

はじめに

この冊子は、「全身性エリテマトーデスの再燃に対する免疫抑制剤併用によるステロイド非依存治療プロトコール開発」という臨床研究について説明したものです。担当医師からこの研究についての説明をお聞きになり、研究の内容を十分にご理解いただいた上で、あなたの自由意思でこの研究に参加していただけるかどうか、お決めください。ご参加いただける場合は、別紙の「同意文書」にご署名のうえ、担当医師にお渡しください。

1. 臨床研究について

それぞれの病気の診断や治療は、長い期間をかけて進歩・発展してきて現在の方法になっています。また、より効果的で安全な治療を患者さんにお届けするためには、これからも医療の進歩・発展は重要なことです。このような診断や治療の方法の進歩・発展のためには多くの研究が必要ですが、その中には健康な人や患者さんの方々を対象に実施しなければならないものがあります。これを「臨床研究」といいます。臨床研究は患者さんの方々のご理解とご協力によって成り立つものです。

その中でも、この研究は「臨床研究法」という法律に則って行うことが求められています。これらの研究を実施するにあたっては、患者さんの人権や安全への配慮が最も大切です。

この研究では国立大学法人北海道大学が設置し厚生労働大臣に認定されている「国立大学法人北海道大学臨床研究審査委員会」の承認と病院長の許可を受け、厚生労働大臣に実施計画を提出したうえで行います。

2. あなたの病気について

あなたの病気は全身性エリテマトーデス（SLE）で、20 歳から 40 歳代にみられることが多く、自分の免疫で自分の体を攻撃してしまう自己免疫によって全身に炎症が起こる病気です。疾患の重症度は個人によって異なりますが、一般的に非重症とされる皮疹、発熱、関節痛、疲労感等の症状であっても、生活の質を低下させてしまいます。現在、第一選択の治療薬として副腎皮質ステロイド（CS、本文中ではプレドニゾロン：PSL とも記載しています）が世界的にも多くの患者さんに用いられています。SLE の自己免疫の機序は、私たちの体の複雑な免疫システムの複数箇所の異常によって引き起こされており、CS はそれらの異常箇所に広くアプローチでき、効果の発現も早いため、これまで

重宝されてきました。しかし、同薬剤には避けることができない副作用（糖尿病、高血圧症、高脂血症、感染症、骨粗鬆症等）があり、長期間の使用によりそれらの副作用と相まって SLE による各臓器へのダメージが蓄積されていくことが分かっています。それでも CS を使用しないと鎮圧できない重症の臓器障害や、CS を減量することで SLE の活動性が再燃（安定していた病状が悪化すること）する場合があり、未だ SLE の標準的な治療は CS に大きく依存しています。そのため CS に頼らない治療を開発することが課題とされてきました。

ベリムマブ（BEL）は SLE 患者さんにみられる自己抗体（抗 dsDNA 抗体等）を産生している B 細胞を標的とした治療薬です。現在では CS や他の免疫抑制剤に反応しない SLE 患者さんを対象として使用されています。先に行われた研究では、標準治療と併用することで、標準治療単独と比較して SLE の疾患活動性をより低下させるのみならず、CS 投与量を減少させました。一方非重症の再燃に対しCSを増量せずにBELなどの免疫抑制剤を併用した場合の安全性、有効性についての報告はありません。そこで、今回私たちは非重症の再燃に対しBELを他の標準治療と組み合わせて使用することでCSを増量する場合と比較し副作用を抑えつつ病勢を抑制できるのではと考えました。

3. 研究の目的

この研究では、全身性エリテマトーデスの重症臓器障害（重症精神神経ループス、重症ループス腎炎）を合併しない再燃をきたした全身性エリテマトーデス患者さんに対する CS を増量しないベリムマブとその他免疫抑制剤を併用した治療法の安全性と有効性を明らかにします。

4. 研究で使用する薬剤・医療機器について

この研究では、次の薬剤・医療機器を使用します。

ベリムマブ（商品名：ベンリスタ®、皮下注射の場合は注射のための器具も使用します）
ミコフェノール酸モフェチル（商品名：セルセプト®）
プレドニゾロン（商品名：プレドニゾロン®）
ヒドロキシクロロキン硫酸塩（商品名：プラケニル®）

これらの薬剤の使用方法や副作用などは本冊子の別のところで説明してあります。また、この研究では、これらの薬剤（医療機器）はすべて厚生労働省が定めた保険適用内で使用します。

5. 研究の方法

（1）対象となる患者さん

この研究に参加する施設の患者さんで、全身性エリテマトーデス（SLE）と診断された方を対象とします。研究参加のご意思を確認後、まず下記の研究参加条件を満たしているか判定します。

＜以下のすべての条件を満たす患者さんに参加をお願いしています＞

① 同意取得時に 18 歳以上の方

② アメリカリウマチ学会の分類基準で SLE と分類されている方

③ 血液検査で抗核抗体もしくは抗 dsDNA 抗体が繰り返し陽性

④ SLE の活動性の指標である SELENA-SLEDAI score 6 以上または BILAG 2004 B score1 つ以上

＜SELENA-SLEDAI＞：24 項目の臨床症状または検査所見をスコア化します。

＜BILAG 2004＞：9 つの系（全身症状＋8つの臓器病変）について、前の月からの変化を点数で重み付けして評価します。

⑤ ④を満たす再燃時のステロイドがプレドニゾロン（PSL）換算で 7.5 mg/日以下

⑥ 試験治療開始日から遡って過去 30 日間の SLE 治療に変更がない

⑦ 本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、本人の自由意思による文書同意が得られた方（未成年者の場合は本人に加え当該患者さんの代諾者の同意も必要です）

＜以下のいずれかに該当する患者さんはこの研究に参加いただけません＞

① 以下のような重症臓器障害を伴う再燃

a. 重症活動性ループス腎炎（尿蛋白＞3.5 g/gCre または血清 Cre＞2.5 mg/dL）

b. 重症活動性精神神経ループス

② 妊娠または授乳中

③ 試験治療開始日に PSL 換算＞7.5 mg/日を使用中

④ 再燃を抑えるために PSL 換算＞20 mg/日の治療が見込まれる、もしくは 2 週間以内に PSL を減量できない

⑤ 過去にベリムマブの使用経験がある

⑥ （眼の病気について）黄斑症または視野欠損がある

⑦ ミコフェノール酸モフェチルもしくはヒドロキシクロロキンが使用できない

⑧ 以下のような感染症を経験されている

a. 現在慢性感染症のために治療中

b. 過去 60 日以内に感染症の治療のため入院したことがある

c. 過去 60 日以内に点滴または筋注の抗菌薬、抗ウイルス薬、抗真菌薬、抗寄生虫薬を使用したことがある

⑨ 過去５年以内に悪性腫瘍の罹患歴がある

※ただし次のケースは該当しません（局所切除のみで治療された皮膚の基底細胞/扁平上皮癌、３年間転移が確認されていない局所治療された子宮頸部上皮内癌）

⑩ 過去６ヶ月間に自殺行為含む重大な自殺リスクが確認されている、または過去２ヶ月間に自殺念慮があった方

⑪ 原発性免疫不全症と診断されている

⑫ 以下の著しい免疫グロブリン欠乏症がある

a. 血清 IgG＜400 mg/dL

b. 血清 IgA＜10 mg/dL

⑬ 薬物またはアルコール乱用または依存がある、もしくは過去 1 年以内にその既往がある

⑭ HIV 検査が陽性またはその既往がある

⑮ 肝炎検査について下記に該当する

a. B 型肝炎ウイルス DNA 検査陽性

b. C 型肝炎ウイルス RNA 検査陽性

⑯ 造影剤やモノクローナル抗体（生物由来製剤の一種）の非経口投与によりアナフィラキシーショックをきたしたことがある

⑰ 好中球が 1500/μL 未満

これ以外にもいつくか条件がありますので、詳しくは、担当医師にご確認ください。

（2）この研究で行う治療（処置・検査）方法

① （スクリーニング）参加条件を満たした段階で、最長５週間かけて下記にあるような評価や、検査を行わせていただきます。

a. バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、経皮的動脈血酸素飽和度<SpO_2>）の測定

b. 採血（血算、生化学、肝機能、血清 IgG 等の項目 ※詳細はスケジュール表をご確認ください）

c. BEL 群の、妊娠の可能性がある患者さんについては BEL 投与前に２度、８ 日間以上の間隔をあけて妊娠検査（原則尿検査、状況により血液検査）の陰性を確認します。また、BEL 投与中は少なくとも月１回、最終投与から４ヶ月後に妊娠検査を行います。CS 群では行いません。

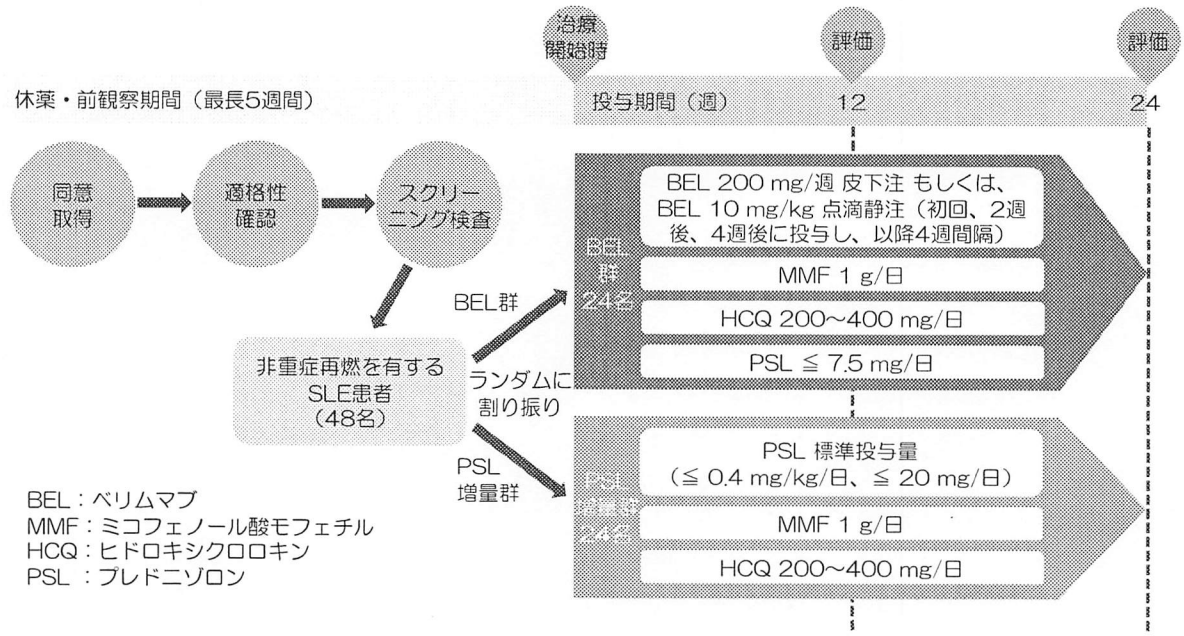
d. 自殺念慮の評価（問診等で評価する）

e. 感染症の評価

f. 下記にあるような薬剤を使用されている場合、３０日間の休薬期間を持って同薬を中止します

（アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、経口シクロホスファミド、シクロスポリン、タクロリムス 、シロリミド、サリドマイド、レフルノミド、ミゾリビンおよびミコフェノール酸モフェチル）

図１：スケジュール



② （治療スケジュール）スクリーニングを終えた患者さんは初回投与日にベリムマブ（BEL）群、プレドニゾロン（PSL）増量群にそれぞれランダムに割り振られ、治療が行われます。

a. 図１に示すような割り振りはコンピューターに委ねられ、どの群になるかは五分五分です。

b. BEL 群は治療開始時より BEL200mg 毎週皮下注射を 24 週継続します（皮下注射が困難な場合は 1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与します）。BEL 群で皮下注射を選択する場合は、ご自身で注射をする手技の習得のため通院頻度が他の患者群より増加する可能性がありますが、これは通常診療で BEL の皮下注射を導入する際も同様です。

c. PSL 増量群はプレドニゾロンを 0.4mg/kg/日あるいは最大 20 mg/日以下に増量し、最長 2 週間投与継続した後に減量を開始します。どちらの群もミコフェノール酸モフェチル（MMF）1 g/日を併用します(MMF が効果を十分に発揮する投与量には個人差があり、増量が必要と医師が判断した場合は 3g/日まで増やすことが可能です)。

d. ヒドロキシクロロキン（HCQ）をこれまで投与されていない方は、添付文書の通りの量を開始し、これまで HCQ を投与されていた方は同量で継続します。

e. BEL 群では PSL の増量は原則行いません。

f. 研究を開始した後に予期せぬ状況（感染症の発症、SLE の活動性の増悪等）が生じた場合、必要に応じて投薬を調整します。治療スケジュールを逸脱した投薬の減量/中止/追加が必要になった場合は、研究は中止とする場合があります。

g. スケジュールで定められている来院日（評価日）以外でも、予期せぬ状況（感染症の発症、SLE の活動性の増悪等）が生じた場合、来院や入院していただき、対応させていただきます。

h. 研究の評価項目は下記のように定めます

（主要評価項目）：12 週時点でのすべての有害事象

（副次評価項目）：12 週および 24 週時点での有効性/安全性

（３）検査および観察項目

治療前および治療中、終了後には以下の患者さんの観察、診察および検査を実施し、この研究のデータとして活用します。

① 患者さんの背景情報（年齢、性別、生年月日、診断名、既往歴、合併症）
② 身体診察（バイタルサイン、身長、体重、症状に応じた各臓器評価）
③ SLE 疾患活動性評価/治療効果判定（SELENA-SLEDAI、BILAG2004、PGA、SLE Flare index、SLICC/ACR Damage Index、LupusPRO、CLASI）※一部の疾患活動性評価項目はスクリーニング、12、24 週時点においてアンケート形式でご回答いただきます。

④ 血液感染症検査（HIV、HBV、HCV、結核、β-D グルカン　※HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体のいずれかが陽性の場合 HBV-DNA を、HCV 抗体が陽性の場合、HCV-RNA を測定する）
⑤ 血液学的検査（ヘモグロビン、白血球数、白血球分画細胞数、血小板数）
⑥ 血液生化学的検査（総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、γ-GTP、CPK、クレアチニン、BUN、eGFRcreat、Na、K、Cl、Mg、Ca、P、Fe、フェリチン、ハプトグロビン、TIBC、総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪、空腹時血糖、HbA1c、グリコアルブミン（貧血が著名な場合））
⑦ 尿検査（一般、沈渣、尿蛋白、尿クレアチニン、ケトン）
⑧ 血液免疫学的検査（抗核抗体、抗dsDNA抗体、CRP、赤沈、C3、C4、CH50、 IgG、IgM、IgA、クームステスト）
⑨ 血液凝固検査（ループスアンチコアグラント、PT、APTT）
⑩ 骨代謝マーカー（BAP、total PINP、NTX、TRACP-5b）
⑪ 妊娠検査
⑫ 心電図
⑬ 胸部レントゲンなどの画像検査
⑭ 眼科スクリーニング(ヒドロキシクロロキンをあらたに開始する方のみ)
⑮ 骨密度（背椎、大腿骨頭）
⑯ 中央測定項目（抗カルジオリピンIgG/IgM抗体、抗β2-グリコプロテインI IgG/IgM抗体、北海道大学病院リウマチ・腎臓内科で測定する）
⑰ 末梢血の血球の遺伝子発現量、蛋白量、代謝産物量などの解析(北海道大学病院通院中の方のみ)（スケジュール表の研究用採血に該当）
⑱ 全使用薬剤の種類、内服量（ステロイドの使用量、併用薬の種類、内服量を含む）
⑲ 有害事象（ステロイドやその他併用薬により生じうる副作用）
⑳ SLEの再燃の有無とその詳細

これらの情報は、症例報告書に記載し、郵送にて提出されます。
なお、下線が研究目的で行う項目です。

＊1 スケジュール表

期間	同意	スクリーニング時	登録割付	治療開始時****	治療中		中止時
					12 週後	24 週後	
許容範囲(治療開始日を 0)	-35～-0 日			0 日	±7 日	±7 日	
同意	○						
登録・割付			○				
患者背景		○					
身体診察*****		○		○	○	○	○
SLE 疾患活動性評価		○******		○*****	○*****	○*****	○*****
血液検査*******		○		○	○	○	○
尿検査		○		○	○	○	○
妊娠検査*		(○)		(○)	(○)	(○)	
心電図		○				○	○
胸部レントゲン		○				○	○
眼科スクリーニング		(○)					
骨密度		○				○	○
中央測定項目**		○			○	○	○
研究用採血***				(○)	(○)		(○)
全使用薬剤の種類、量		○		○	○	○	○
有害事象				○	○	○	○
再燃の有無とその詳細					○	○	○

*BEL 群の、妊娠する可能性のある女性（子宮や卵巣を切除している又は 45 歳以上で最終月経より 12 ヶ月以上経過している方は除く）については BEL 投与前に 2 度、8 日間以上の間隔をあけて妊娠検査の陰性を確認する。また、BEL 投与中は少なくとも月 1 回、最終投与から 4 か月後に妊娠検査を行う。CS 群には妊娠検査は行わない。なお、通常診療では BEL 導入前後の妊娠検査を行っておらず、あくまでも本研究に限った検査になります。

**血液（血清 9ml、血漿 5ml）を抗カルジオリピン IgG/IgM 抗体、抗β2-グリコプロテイン I IgG/IgM 抗体の測定目的に採取し、尿 10ml とともに北海道大学リウ

マチ・腎臓内科に郵送し中央測定を行う。

***研究用採血として血液25mlを採取し、末梢血単核球の遺伝子発現量、蛋白量、代謝産物量などの解析を行う（北海道大学通院中の患者さんのみ）。これは将来的にSLE患者さんの予後を改善する治療法や検査法の開発に役立たせていただきます。

****検査は治療試験薬投与前に行います。スクリーニング日と治療開始日が3日以内の場合は同一の検査結果を使用してよい。(○)は該当者のみの検査とする。同意取得から35日以内に治療を開始となります。

*****身体診察の身長についてはスクリーニング時、24週後または中止時に必須で治療開始時、12週後は任意となります。

******一部の疾患活動性評価項目はスクリーニング、治療開始時、12、24週時点、中止時においてアンケート形式でご回答いただきます。

*******血液感染症検査（HIV抗体、HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体、T-spot、β-Dグルカン)についてはスクリーニングにとっていれば治療開始時には必須ではない。12週後、24週後、中止時は必須とする。HBV-DNAが必要な患者についても同様でスクリーニングにとっていれば治療開始時には必須ではない。骨代謝マーカー（BAP、total PINP、NTX、TRACP-5b）、総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪、空腹時血糖、HbA1c、グリコアルブミン(貧血が著明な場合)）骨代謝マーカー、HbA1c、脂質についてはスクリーニングには必須とせず、治療開始時、12週後、24週後、中止時に必須といたします。

（4）この治療法で予想される副作用

この治療法によって起きる可能性がある副作用は、これまでの報告などから以下の症状などがあります。

【深刻なアレルギー症状について】

注射するお薬で起こりやすい副作用は、注射に伴う反応やまれに過敏性反応（重度のアレルギー反応）があります。症状としては重度のアレルギー反応、徐脈、低血圧、顔面、唇、口、または舌の腫れおよび息切れなどがあります。

ベリムマブの注射後（特に初回投与後および2回目の投与後）に起こりやすい主な副作用は、悪心(おしん)、頭痛、息切れ、発疹、そう痒、発熱があります。ほとんどの症状は軽症または中等症ですが、重症の副作用としてアレルギー反応、顔面腫脹、舌腫脹、心拍数の増加、血圧の低下があります。1%未満の患者さんでは重症となる可能性があり、非常に重症な場合には死に至ることもあります。

たくさんの種類の薬剤に対するアレルギーや重症のアレルギーの経験のある方は、このような副作用を起こす危険性が高い場合もありますので、担当の医師に相談してください。担当の医師が内容を確認し、必要に応じて、治療薬を注射する前

にアレルギーを予防するお薬を服用していただく場合があります。ただし、アレルギー予防の薬剤を服用してもアレルギー反応を完全に予防することはできません。したがって、過去に重症なアレルギー反応がみられた患者さんは、この研究に参加できない可能性があります。

また、ベリムマブは皮下に注射するため、注射部位に皮膚の痛みなどの症状があらわれることがあります。海外での臨床試験においては10%未満の患者さんに注射部位の反応がみられましたが、重症ではありませんでした。

したがって、ベリムマブの初回投与後および2回目の投与後は、あなたにアレルギー反応や過敏性反応の徴候が起きるかどうかを確認するために、病院に3時間滞在していただきます。必要と判断される場合は、3時間以上の観察や2回目の投与後以降も観察を継続する可能性があります。

「徐脈（じょみゃく）」とは、脈が遅くなる不整脈のことをいいます。
「そう痒（よう）」とは、かゆみのことです。
「顔面腫脹（がんめんしゅちょう）」とは、顔が異常にふくらむことをいいます。
「舌腫脹（ぜっしゅちょう）」とは、舌が異常にふくらむことをいいます。

アレルギー反応や過敏性反応と考えられる副作用には、以下の症状が含まれます。

① 顔面、唇、口、または舌の腫れ
② ぜいめい、呼吸が苦しい、または息切れ
③ 皮疹
④ 皮膚のふくらみを伴うかゆみ、または蕁麻疹（じんましん）

このような症状が現れた場合は、直ちに担当医師に相談してください。

ベリムマブの投与後、おおむね５日目から 10 日目までの間に、遅発性のアレルギー反応が起こる場合があります（この期間の前後に起こる場合もあります）。遅発性のアレルギー反応の症状として、発疹、悪心、疲労、筋肉痛、頭痛および/または顔面腫脹などがあります。もしあなたにこれらの症状が現れた場合（特に複数の症状が現れた場合）は、担当の医師または看護師に直ちに連絡してください。

【感染のリスクについて】

ベリムマブやSLE治療のために使われている他の薬を服用することにより重篤な感染症のリスク増加をもたらす可能性があるかもしれません。悪寒、発熱、その他感染症を疑う徴候・症状（咳嗽、腹痛、下痢等）が出現した場合、担当医師に相談して

ください。再発を続ける感染症や治りにくい感染症にかかっている場合は、ベリムマブを投与することができません。

【進行性多巣性白質脳症（PML）について】

進行性多巣性白質脳症（PML）は深刻で生命を脅かす脳の症状です。免疫を抑える薬（ベリムマブを含む）で加療されている際にPMLのリスクが高くなります。記憶喪失、思考障害、会話や歩行の困難、失明などの症状が出現した際は直ちに医師に相談してください。

【がんのリスクについて】

これまでにベリムマブの投与を受けることで、がんの頻度が増加したという報告はありません。しかし、免疫を抑える以上、注意して経過をみていく必要があります。

【深刻な精神問題と自殺について】

うつ病、自殺、睡眠障害、不安症等の精神問題は、SLE患者さんに多く見られる症状ですが、ベリムマブ投与患者さんでも報告されています。ベリムマブを投与された患者さんでは、投与されていない患者さんに比較して、うつ病、自殺念慮（自殺を考えている状態）、自殺企図（実際に自殺行動に至ること）の頻度が増加したとの報告があります。そのため、自殺や、自傷行為に思い至った場合、直ちに担当医に相談してください。あなたが落ち込んだり、心配したり、不安に思っていることがあればその程度に関わらず、お伝えください。ご家族やご友人があなたの抱えている精神問題を察知した場合、たとえあなたが望んでおられなくても担当医に伝えていただきます。

【ワクチンについて】

ワクチンは免疫が正常に働いている状況下であれば、あなたの体が感染症と戦うのを援助します。しかし、ベリムマブ投与後にワクチンの接種を受けると効果が期待できない場合や健康を害する可能性があります。ワクチン接種の予定がある方は、事前に担当の医師に相談してください。

【妊娠について】

現在、妊娠中または授乳中の方は研究に参加することはできません。

胎児または授乳中の乳児に対する影響が不確かなため、本研究参加中および治療終了後少なくとも4ヵ月の間は、懐妊はお控えください。

妊娠している、あるいは妊娠する可能性がある場合はできるだけ早くお知らせください。検査の結果、妊娠していることがわかった場合、すぐにベリムマブおよびミコフェノール酸モフェチルの使用を中止します。すぐに使用を中止してもすでに胎児が薬にさらされているかもしれませんので、妊娠期間終了後の母児の状態についての追跡調査にご協力ください。

【ヒドロキシクロロキンについて】
ヒドロキシクロロキンでは網膜症のリスクがあり、開始前ならびに開始後に定期的な眼科受診を行なっていただき、薬剤の継続の可否についてその都度評価していきます。

その他にもまだわかっていない他の副作用が起こることもあります。次のような場合には重大な問題に発展する可能性があるため、直ちに担当の医師に連絡してください。

① ひどい疲れを感じる、または気が遠くなる
② 胃が痛むまたはむかむかして物を食べる気がしない
③ あざができやすい、またはかゆみがある
④ 眼や皮膚が黄色っぽい、または尿の色が黒っぽい
⑤ 錯乱状態になった

特定の重大な問題（アレルギー反応、腫れ、呼吸困難、ひどい皮膚発疹、肝臓または腎臓の障害、心拍リズムの変化など）が起こった場合には、詳細な血液検査など、より詳しい検査のために来院していただくことがあります。検査については必要に応じ本研究の担当医師から説明します。あなたと相談した上で、治療薬の使用を中止する場合があります
副作用などの詳細または不明な点については、研究の担当医師にご質問ください。

（5）研究への参加期間
それぞれの患者さんにご参加いただく期間は、最長で 24 週です。

（6）研究終了後の対応
この研究が終了した後は、この研究で得られた成果も含めて、担当医師は責任をもって最も適切と考える医療を提供いたします。

6. 予想される利益と不利益（負担およびリスク）

（1）予想される利益
この研究に参加することであなたの健康状態や SLE がよくなる可能性があります。
これまでにアメリカやヨーロッパなどの海外で実施された研究では、SLE の患者さんにベリムマブを注射した場合、SLE の症状が落ち着いたり、ステロイドが減量できるなどの効果がみられたと報告されています。しかし、ステロイドをどの程度減量できるかについては未だ明確な指標はなく、この研究によ

り有用な情報が得られれば、新たな治療の指標が確立され、また、将来の患者さんのためになるかもしれません。

（2）予想される不利益（負担およびリスク）

この研究で実施する治療により、「5. 研究の方法（4）この治療法で予想される副作用」に記載した副作用が起きる可能性があります。そのような副作用が発生した場合は、担当医師が適切な処置をいたします。また併用禁止薬を研究開始までに休薬する方はその間に病状が悪くなる可能性があります。そのような場合も担当医師が適切な治療を行います。

また、北大病院に通院する方におかれましては研究用に1回 40ml、合計80ml の採血にご協力をお願いする可能性があります。この量は、医学的にみてあなたの病気や治療経過に影響を与えないと考えております。BEL 群で皮下注射を選択する場合は、自己注射手技の習得のため通院頻度が他の患者群より増加する可能性がありますが、これは通常診療で BEL の皮下注射を導入する際も同様です。その他、スクリーニング、治療開始時、12、24 週時点、中止時において SLE 疾患活動性評価のアンケート記入に 15 分程度お時間をいただくことが予測されます。BEL 群の、妊娠する可能性のある女性（子宮や卵巣を切除している又は 45 歳以上で最終月経より 12 ヶ月以上経過している方は除く）については BEL 投与前に 2 度、8 日間以上の間隔をあけて妊娠検査（原則尿検査、状況により血液検査）の陰性を確認します。また、BEL 投与中は少なくとも月 1 回、最終投与から 4 か月後に妊娠検査を行います。

7. この研究に参加しない場合の治療法について

この研究に参加する以外に以下の方法を選ぶことができますので、研究の担当医師と話し合ってください。

(1) 現在この病院で使用している SLE の薬を用いて通常診療の範囲内で治療を行います。
(2) 本研究に参加しなくとも BEL による治療や、CS を増量する治療を受けることもできます。
(3) 他の研究に参加できる可能性もあります。

8. お守りいただきたいこと

この研究に参加していただける場合には、次のことをお守りください。

(1) 研究に参加されている間は、担当医師の指示にしたがってください。
(2) 他の病院を受診したい場合や、市販薬を服用したい場合は、必ず事前に担当医師に相談してください。夜間などの緊急の受診はその限りではありませんが、後日ご連絡ください。

(3) BEL については胎児または授乳中の乳児に対する影響が不確かであるため、研究に参加している間と治療終了後少なくとも４ヶ月の間は懐妊をお控えいただくようお願いします。

9. 研究実施予定期間と参加予定者数

（1）実施予定期間

この研究は、臨床研究実施計画・研究概要公開システム（jRCT）公開日（2020 年３月 13 日）から５年間（2025年3月 12 日まで）行われます。

（2）参加予定者数

この研究では、48 名の患者さんの参加を予定しております。

10. 研究への参加とその撤回について

あなたがこの研究に参加されるかどうかは、あなたご自身の自由な意思でお決めください。たとえ参加に同意されない場合でも、あなたは一切不利益を受けませんし、これからの治療に影響することもありません。また、あなたが研究の参加に同意した場合であっても、いつでも研究への参加をとりやめることができます。

11. 研究への参加を中止する場合について

あなたがこの研究へ参加されても、次の場合は参加を中止していただくこととなります。あなたの意思に反して中止せざるをえない場合もありますが、あらかじめご了承ください。中止する場合は、その理由およびそれまでのデータの活用方法などを担当医師からご説明いたします。また、中止後も担当医師が誠意をもってあなたの治療にあたりますので、ご安心ください。

(1) あなたが研究への参加の中止を希望された場合
(2) あなたの病気の状態や治療経過などから、担当医師が研究を中止したほうがよいと判断した場合
(3) この臨床研究全体が中止となった場合
(4) その他、担当医師が中止したほうがよいと判断した場合

12. この研究に関する情報の提供について

この研究の実施中に、あなたの安全性や研究への参加の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合には、すみやかにお伝えします。

あなた個人の検査データについては、通常の診療と同様に、結果がわかり次第お知らせいたします。この研究用で行った検査データのうち、あなたの診療に直接関係するものは、担当医師がご説明します。その他のあなたの診療には直接関係がないデータはお知らせいたしませんが、ご希望がありましたらご説明いたしますので、担当医師にお申し出ください。

また、この研究に関して、研究計画や関係する資料をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体に支障となる事項以外で、資料のご提供や閲覧をしていただくことができます。研究全体の成果につきましては、ご希望があればお知らせいたします。いずれの場合も担当医師にお申し出ください。

なお、この研究は、「臨床研究法」に従い、jRCT（掲載場所：https://jrct.niph.go.jp/）に公開されていますので、研究の内容や進捗状況、結果等についてご覧いただくこともできます。

13. この研究で得られたデータや検体の取り扱いについて

（1）個人情報の取扱いについて

この研究にご参加いただいた場合、あなたから提供された検体や診療情報などのこの研究に関するデータは、個人を特定できない形式に記号化した番号により管理されます。

また、この研究が正しく行われているかどうかを確認するために、認定臨床研究審査委員会、厚生労働省、研究代表医師から指名された品質管理の担当者などが、あなたのカルテや研究の記録などを見ることがあります。このような場合でも、これらの関係者には、記録内容を外部に漏らさないことが法律などで義務付けられているため、あなたの個人情報は守られます。同意文書に署名することで当該文書に同意したことになります。

この研究から得られた結果が、学会や医学雑誌などで公表されることはあります。このような場合にも、あなたのお名前などが外部に漏れることは一切ありません。

（2）得られたデータや検体の保管について

なお、この研究で得られたデータや採取した血液、尿ならびに血液、尿から得た検体で北海道大学病院に郵送された検体は、少なくとも、研究の終了について報告された日から５年を経過した日までの期間、適切に保管します（北海道大学に郵送された検体は、北海道大学病院リウマチ・腎臓内科医局で冷凍保管し、本研究で得られた情報等は、リウマチ・腎臓内科医局内の施錠ができるキャビネットに保管します）。

（3）この研究以外の利用について

あなたから提供された検体や診療情報などのこの研究に関するデータは、匿名化された状態で、グラクソ・スミスクライン（GSK）、他の研究者または研究機関により病気やお薬について知るために使用されることがあります。また、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る可能性があります。その場合には、改めて研究計画書を作成又は変更し、必要に応じて審査委員会の承認を受け、病院長の許可を得たうえで使用させていただきます。他の研究機関に試料・情報を提供する場合には、病院長に報告し、個人を特定できない形式にした上で提供します。

14. 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、科学的に計画され慎重に行われますが、この研究への参加中にいつもと違う症状または身体の不調がありましたら、すぐに担当医師にお知らせください。ただちに適切な処置および治療を行います。その際、検査や治療などが必要となった場合の費用は、通常の診療と同様に、あなたにお支払いいただくこととなります。

あなたがこの臨床研究に参加し、臨床研究で用いられた薬剤による未知の副作用のために一定水準を超える健康被害（死亡または障害等級一級及び二級の後遺障害、入院、通院）が発生した場合には、研究代表医師が所属する北海道大学病院が保険約款に基いて補償を行います。これ以外の健康被害に対しては、患者さんの保険診療内で検査や治療等、必要な処置を行います。詳しくは別紙の「臨床研究に伴う健康被害に対する補償について」をご覧ください。

15. 費用負担、研究資金などについて

この研究に関する経費のうち、妊娠検査、骨代謝マーカーの一部、遺伝子発現量、蛋白量、代謝産物量などの研究用検査は研究代表医師が所属する診療科の研究費で賄われます（GSK と契約を結び研究資金の提供を受けております）。

その他、各種検査に係る費用はあなたの加入している医療保険（国民健康保険など）が用いられ、通常の診療と同様に自己負担分をお支払いただきます。したがいまして、ご参加いただくにあたって、あなたの費用負担が通常の診療より増えることはありません。また、ご参加いただくにあたっての謝金はアンケートの記載など通常診療よりも診療時間が長くなる可能性があることから、負担軽減費として１名 7000 円をお支払いします。

なお、この臨床研究に従事する者及び研究計画書に記載されている者であって、本究を実施することによって利益を得ることが明白な者は、利益相反に関して北海道大学病院の認定臨床研究審査委員会の審査を受けており、関連する企業や団体などと研究の信頼性を損ねるような利害関係を有していないこと

が確認されております。なお、本研究の研究代表医師である北海道大学病院リウマチ・腎臓内科渥美達也は、本研究に用いる医薬品プレドニゾロン錠を製造販売している旭化成ファーマ株式会社より、奨学寄附を北海道大学病院リウマチ・腎臓内科に受けています。

16. 知的財産権の帰属について

この研究から成果が得られ、知的財産権などが生じる可能性がありますが、その権利は研究グループに帰属します。

17. 研究組織

この研究は以下の組織で行います。

【研究代表医師】

北海道大学病院　リウマチ・腎臓内科　教授　渥美 達也
住　所：北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目
電　話：011-706-5915

【研究事務局】

北海道大学病院　リウマチ・腎臓内科　助教　河野 通仁
住　所：北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目
電　話：011-706-5915

【データマネジメント実施施設】

北海道大学病院　医療・ヘルスサイエンス研究開発機構
プロモーションユニット　データサイエンスセンター
データマネジメント部門
責任者　小野菜々子
住　所：北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目
電　話：011-706-7413

【統計解析責任者】

北海道大学病院　医療・ヘルスサイエンス研究開発機構
プロモーションユニット　データサイエンスセンター　生物統計部門
西本　尚樹
住　所：〒 060 -8648 8648 札幌市北区北 14 条西 5 丁目
電　話： 011-706-5896

【割付責任者】

北海道大学病院　医療・ヘルスサイエンス研究開発機構
プロモーションユニット　データサイエンスセンター　生物統計部門
高木　諒
住　所：〒 060 -8648 8648 札幌市北区北 14 条西 5 丁目
電　話： 011-706-5896

【モニタリング実施施設】

北海道大学病院　リウマチ・腎臓内科
責任者　吉村　大　(北海道大学病院　リウマチ・腎臓内科)
住　所：北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目
電　話：011-706-5915

【認定臨床研究審査委員会】

国立大学法人北海道大学臨床研究審査委員会
電　話：011-706-7934　FAX：011-706-792
メール：madoguchi@huhp.hokudai.ac.jp
審査する事項：研究の内容、健康被害等の報告、実施の状況の報告等

【参加施設および研究責任医師】

1. 北海道大学病院　リウマチ・腎臓内科　教授　渥美　達也
   住　所：北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目
   電　話：011-706-5915
2. 市立札幌病院　リウマチ・免疫内科　部長　片岡 浩
   住　所：北海道札幌市中央区北 11 条西 13 丁目 1-1
   電　話：011-726-5915
3. 帯広厚生病院　消化器内科　医長　清水 裕香
   住　所：北海道帯広市西 14 条南 10 丁目 1 番地
   電　話：0155-65-0101
4. 苫小牧市立病院　内科　副院長　堀田 哲也
   住　所：北海道苫小牧市清水町 1 丁目 5 番 20 号
   電　話：0144-33-3131
5. NTT 東日本札幌病院　リウマチ膠原病内科　部長　笠原 英樹
   住　所：北海道札幌市中央区南 1 条西 15 丁目
   電　話：011-523-7000
6. 斗南病院　リウマチ・膠原病科　医師　菅原　恵理
   住　所：北海道札幌市中央区北 4 条西 7 丁目 3-8
   電　話：011-231-2121

18. 研究担当者と連絡先（相談窓口）

この研究について、何か聞きたいことやわからないこと、心配なことがありましたら、以下の研究担当者におたずねください。

【当院の責任医師名】帯広厚生病院　消化器内科　医長　清水　裕香

【連絡先・相談窓口】

住　所：北海道帯広市西 14 条南 10 丁目 1 番地
電　話： 0155-65-0101

本院保存用、（写）患者さん用

同　意　文　書

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿病院　病院長　殿

臨床研究課題名：「全身性エリテマトーデスの再燃に対する免疫抑制剤併用によるステロイド非依存治療プロトコール開発」
症例登録期間：2020年3月13日(jRCT公開日)～2024年3月12日(4年間)
研究実施期間：2020年3月13日(jRCT公開日)～2025年3月12日(5年間)

1. 臨床研究につい
2. あなたの病気について
3. 研究の目的
4. 研究で使用する薬剤・医療機器について
5. 研究の方法
6. 予想される利益と不利益
7. この研究に参加しない場合の治療法・検査法について
8. お守りいただきたいこと
9. 研究実施予定期間と参加予定者数
10. 研究への参加とその撤回について
11. 研究への参加を中止する場合について
12. この研究に関する情報の提供について
13. この研究で得られたデータや検体の取り扱いについて
14. 健康被害が発生した場合の対応と補償について
15. 費用負担、研究資金などについて
16. 知的財産権の帰属について
17. 研究組織
18. 研究担当者と連絡先（相談窓口）

【患者さんの署名欄】
私はこの研究に参加するにあたり、以上の内容について十分な説明を受けました。研究の内容を理解いたしましたので、この研究に参加することについて同意します。また、説明文書「患者さんへ」と本同意文書の写しを受け取ります。
同意日：西暦　　年　　月　　日

患者さん氏名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿（自署）

【代諾者の署名欄】
私は＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿さんが、この研究に参加するにあたり、以上の内容について十分な説明を受けました。研究の内容を理解いたしましたので、この研究に参加することについて同意します。また、説明文書「患者さんへ」と本同意文書の写しを受け取ります。
同意日：西暦　　年　　月　　日

代諾者　氏名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿（自署）　続柄＿＿＿＿

【担当医師の署名欄】
私は、上記の患者さんに本研究について十分に説明した上で同意を得ました。
説明日：西暦　　年　　月　　日

説明者氏名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿（自署）