

提供者（ドナー）用

人を対象とする医学系研究

「同種造血幹細胞移植後移植片対宿主病に対する糞便
中腸内細菌移植法の有用性の検討」についてのご説明
と同意書

(28-150 GVHDFMT UMIN000024792)

提供者（ドナー）用

国立大学法人 滋賀医科大学

研究責任者

所属： 滋賀医科大学医学部 内科学講座（消化器内科）

職名： 教授

氏名： 安藤 朗

第 4.1 版 2017 年 2 月 13 日作成

目次

はじめに	3
1. この臨床研究への参加について.....	3
2. 移植片対宿主病 GVHD について（症状、研究の対象者となる状態など）	3
3. この臨床研究の目的及び意義	5
4. 研究の方法について	6
5. この研究への予定参加人数について.....	8
6. 研究参加終了後の治療（対応）について.....	8
7. 予想される利益と不利益	8
8. この研究に参加しない場合の、他の治療方法（影響など）	9
9. 費用負担及び謝礼について	9
10. 健康被害の補償について	9
11. この研究に関する情報の提供と研究に関する資料の閲覧について	9
12. 研究への参加を中止する場合について.....	9
13. 研究の記録などの第三者による閲覧に関して	10
14. 個人情報の取扱いについて	10
15. 試料・情報の保存と廃棄の方法.....	10
16. 研究の資金と研究結果の取り扱い.....	11
17. この研究に参加している間のお願い	11
18. 研究担当者と連絡先（相談窓口）	11

はじめに

これは研究への参加についての説明文書です。

本研究についてわかりやすく説明しますので、内容を十分ご理解いただき、この研究への参加に同意するかどうかは、あなたの自由意思で決めてください。たとえ研究への参加をお断りになっても、これからの治療などにおいて不利な扱いを受けたり、本来受けるべき利益を失ったりすることはありません。

この研究に参加してからでも、あなたが参加をやめたいと思われる時は途中でやめることができます。その時は担当医師（研究者）に遠慮なくお話しください。途中でおやめになった場合でも、あなたがその後の治療で不利益を受けることはありません。

この研究に参加するかどうかお決めになる前に、この冊子をよくお読みください。担当医師（研究者）の説明やこの説明文書の中で、わからないことやご心配なことなどがありましたら、どんなことでも遠慮なくお尋ねください。

滋賀医科大学では、病気の予防、原因の解明、診断法や治療法の改善などを目的に、いろいろな研究を行っています。その中で、患者さんの協力を得て行う研究を医学系研究と言います。当大学では全ての医学系研究の実施に先立ち、倫理委員会において医学的必要性、研究の倫理面、安全面、妥当性の観点から審査を受け、滋賀医科大学学長の承認を得ています。

1. この臨床研究への参加について

この研究に参加するかどうかは、あなたの自由意思によります。この研究に参加されない場合でも、あなたには何の不利益もありません。研究に参加しないと十分な治療をしてもらえないのではないかとご心配されるかもしれませんが、決してそのようなことはありません。研究に参加されない場合は、担当医師と相談して他の最善と思われる治療を行うこととなります。研究が始まった後でも、研究への参加の意思が変わるなど、何らかの理由で臨床研究が続けられなくなった場合は、いつでもやめることができます。その時は、担当医師にご相談ください。また、研究への参加を途中で取りやめられた場合でも、適切な治療を受けることができますので、あなたに特に不利益が生じることはありません。

2. 移植片対宿主病 GVHD について（症状、研究の対象者となる状態など）

移植片対宿主病（graft versus host disease; GVHD）とは臓器移植に伴う合併症のひとつで、移植組織（グラフト）にとって、レシピエント（臓器受給者）の体は異物であるため、ドナー（臓器提供者）の臓器が、免疫応答によってレシピエントの臓器を攻撃することによって起こる症状です。GVHD は様々な他家臓器移植の後に発生しますが、造血幹細胞移植（骨髄移植）後や臍帯血移植後では直接免疫組織を移植するために、ドナーの免疫担当細胞がレシピエントの臓器を攻撃することによって発症します。

急性 GVHD は、同種造血幹細胞移植後早期にみられる皮疹・黄疸・下痢を特徴とする症候群で、移植片の宿主に対する免疫学的反応によるものと定義されます。急性 GVHD は、移植後 100 日以内に発症する古典的急性 GVHD と、100 日以降に発症する非典型

的急性 GVHD に分類され、古典的急性 GVHD は、斑丘疹状の皮疹、嘔気、嘔吐、るいそう、水様下痢、イレウス、胆汁うっ滞性肝炎などの臨床症状を呈する群で、非典型的急性 GVHD は、臨床病態が 100 日以降も持続する持続型、いったん軽快した臨床病態が 100 日以降に再燃する再燃型、100 日以降に発症する遅発性急性 GVHD が含まれます。

皮膚 GVHD は斑状丘疹が手掌，足底，四肢末梢，前胸部などに出現します。掻痒感を伴うことや、毛孔一致性などが特徴となります。Stage 1 は皮疹が全身の 25%以下、Stage 2 は 25～50%、Stage 3 は 50%以上、Stage 4 は全身性紅皮症や水泡形成をみとめるものとされます。肝 GVHD は通常、直接ビリルビン優位の黄疸が主体で、軽微な AST, ALT の上昇を認めます。Stage 1 は総ビリルビンが 2.0～3.0mg/dL、Stage 2 は 3.1～6.0mg/dL、Stage 3 は 6.1～15.0mg/dL、Stage 4 は 15.0mg/dL 以上を認めるものとされます。消化管 GVHD は 3 日間の平均下痢量で重症度 Stage が定義され、成人においては「Stage 1：500～1,000ml または持続する嘔気、Stage 2：1,001～1,500ml、Stage 3：1,500ml 以上、Stage 4：高度の腹痛または腸閉塞を伴うもの」と定義されます。【表 1】

GVHD の重症度 Grade 分類は、Grade I が皮膚 Stage 1～2 かつ肝 Stage 0 かつ腸 Stage 0、Grade II が皮膚 Stage 3 または肝 Stage 1 または腸 Stage 1、Grade III が肝 Stage 2～3 または腸 Stage 2～4、Grade IV が皮膚 Stage 4 または肝 Stage 4 となっています【表 2】。

GVHD 予防目的で行われる標準的予防法は、シクロスポリンあるいはタクロリムスとメトトレキサートの 2 剤併用療法です。GVHD 治療は 1 次治療では 2.5mg/kg prednisolone (PSL) の 1 日 2 分割投与が標準とされていて、2 次治療では、中等量 (2-4mg/kg) あるいは大量 (10-20mg/kg) 3-5 日間のステロイドパルス療法や、免疫グロブリン(ATG)、免疫抑制剤の投与が行われます(参考文献 1)。

表 1. GVHD の Stage 分類 (参考文献 1)

Stage	皮膚 皮疹 (%)	肝 総ビリルビン (mg/dL)	消化管 下痢 (3 日間の平均下痢量)
1	<25	2.0～3.0	成人 500～1,000ml または持続する嘔気
2	25～50	3.1～6.0	成人 1,001～1,500ml
3	>50	6.1～15.0	成人 >1,500ml
4	全身性紅皮症, 水泡形成	>15.0	高度の腹痛 (+/-腸閉塞)

表 2. GVHD の Grade 分類 (参考文献 1)。

Grade	皮膚 stage	肝 stage	腸 stage
I	1～2	0	0

Ⅱ	3	or	1	or	1
Ⅲ	—		2~3	or	2~4
Ⅳ	4	or	4		—

3. この臨床研究の目的及び意義

近年、腸内細菌叢の乱れを是正することを目的とした糞便中腸内細菌移植法（fecal microbiota transplantation : FMT）による治療が様々な領域で注目されています。

GVHD においても腸病変に限らず腸内細菌叢の乱れがその病態に関与しているとされています。がん・感染症センター 都立駒込病院 血液内科 垣花らは、ステロイド抵抗性の同種造血幹細胞移植後 GVHD 症例 4 例に対し FMT を行い、1 例が成功、残りの症例も症状はいずれも改善したと報告しています（参考資料 3）。（UMINID : UMIN000020091）

今回我々は、ステロイド抵抗性の同種造血幹細胞移植後 GVHD に対する FMT の有用性を検討することにより、その臨床応用を目指すことを目的としています。

① 本研究により何をどのように明らかにしたいかという目的

今回我々は、同種造血幹細胞移植後 GVHD に対して FMT 8 週後の有用性を検討することを目的とします。FMT 非施行のコントロール群においては、ステロイド抵抗性と診断された時を 0 週とします。（【表 4】を参照） これらの結果の検討により FMT が GVHD の新たな同種造血幹細胞移植後 GVHD の選択肢となる可能性があるかどうかを明らかにします。

② 本研究の必要性、臨床上の意義（期待できることについて）

同種造血幹細胞移植後 GVHD に対する治療法は限られており、一次治療においてはステロイド 2mg/kg から 2.5mg/kg の 1 日 2 分割投与（朝，夕）が標準的とされています。二次治療では、中等量（2-4mg/kg）—大量（10-20mg/kg）ステロイドパルス療法が 3-5 日間施行されたり（参考文献 7）、免疫グロブリン療法、免疫抑制剤投与が施行されたりしますが、その有効率は高くはありません。

本研究により、移植後 GVHD に対する FMT の有用性が明らかとなれば、新たな治療法に貢献できると考えています。

【表 3】 重症度分類：重症度は通常 retrospective に定義される（参考文献 1）

軽症	治療を要することなく、臨床所見が完全に軽快する。
中等症	治療を必要とするが、臨床所見が完全に軽快する。
重症	Day 100 までに臨床所見が軽快しないか、死亡症例。

4. 研究の方法について

この研究は、滋賀医科大学倫理委員会承認日から 2021 年 3 月 31 日にかけて行います。この研究へのあなたの参加期間は、前観察期間（スクリーニング検査期間）2～4 週間と糞便中腸内細菌移植の当日のみです。

あなたに行う検査は、採血と便検査です。当日は糞便を専用の容器にとっていただければ、来院していただく必要はありません。

1) 研究で使用する薬剤と糞便中腸内細菌の移植方法について

この研究では次の薬剤を使用し糞便を調剤します。

生理食塩水（商品名：大塚生食[®]）

とろみ粉末（商品名：トロメリン[®]）

トロメリンは液体にとろみをつけるためのものです。ともに滅菌された薬品で、経口投与可能なものです。

提供者（ドナー）には当日の朝に採便器に 200g 以上の便を採取していただき、保冷剤の入ったクーラーボックス（ともに事前にお渡します）で内視鏡室に持参していただきます。十分な採便が可能であった場合には提供者（ドナー）は来院する必要はありませんが、不十分であった場合にはともに来院していただきます。

便は生理食塩水で懸濁し、ガーゼでろ過したのち、トロメリンでとろみをつけます。調剤した糞便は、経肛門バルーン小腸内視鏡施行下に、または、小腸二重造影検査用経鼻チューブを通して腸管内へ注入します。

研究参加者（レシピエント）の方は注入後 1 時間、左側臥位になっていただきます。また、鎮静下での内視鏡施行希望の場合には、付き添い者が 1 人以上必要です。鎮静された後は自動車の運転は控えていただくこととなりますのでご注意ください。

2) 提供者（ドナー）となれる適応基準について

提供者（ドナー）となることができる方は、以下の通りです。

- (1) 配偶者を含む研究参加者（レシピエント）から 3 親等以内の方
- (2) 20 歳以上 65 歳までの方
- (3) 移植当日に 200g 以上の糞便を提供していただくことが可能な方

提供者（ドナー）の事前検査（スクリーニング）には以下の通りで、既感染を含み以下の活動性の感染症を有する者はドナーの適応から外れます。

(1) 血液検査：HIV、HTLV-1、梅毒、肝機能障害、A 型肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎、サイトメガロウイルス、EB ウイルス、アメーバ赤痢

(2) 便検査：ヘリコバクター・ピロリ、エルシニア、カンピロバクター、赤痢、サルモネラ、出血性病原性大腸菌、ロタウイルス、アデノウイルス、ノロウイルス、寄生虫スクリーニング、虫卵スクリーニング、クロストリジウム・ディフィシル（CD toxin A/B）

ただし、サイトメガロウイルスとEBウイルスに関しては、研究参加者（レシピエント）と提供者（ドナー）ともに既感染で活動性感染を認めない場合には、移植可能です。

3) 提供者（ドナー）となれない除外基準について

この研究の提供者（ドナー）の方で、移植の2週間以内に経口・点滴を問わず抗生剤の投与をされた方は適応から外れていただくか、2週間以上経過後に延期させていただきます。また、整腸剤（ミヤBM、ラックビー、ビオフェルミン、ビオスリーなど）の内服をされている場合は、提供者（ドナー）から外れることとなります。市販薬や他の医療機関から入手した薬が当てはまるかわからない場合には、この研究の医師などに相談してください。

提供者（ドナー）の除外基準には以下の通りです。

- (1) 高血圧症、糖尿病、高脂血症、アレルギー性疾患のある方
- (2) 2週間以内に抗生剤の投与があった方
- (3) 内服でもコントロールできない便秘症がある方
- (4) 下痢症（連続して2日以上、1日3回以上または48時間で8回以上の軟便あるいは水様便）の方
- (5) 同性愛者の方
- (6) 刺青がある方
- (7) 事前検査（スクリーニング）の血液検査および便検査にて、既感染を含む感染症が認められた方
- (8) 試験責任医師または分担医師が本試験への参加を不相当と判断した方

4) 観察項目・検査項目のスケジュール

この試験では以下の診察や検査などを計画しています。

移植は1回のみとします。

1～2週前に血液検査と便検査を行います。採血は通常健康診断と同程度（約25ccほど）です。当日はFMTの6時間以内に専用の容器にて約200gを採便していただきます。

スケジュール表

○印は提供者（ドナー）に行う項目

項目	前観察期間	移植当日	後観察期間		
			移植後4週目	移植後8週目	移植後12週目
時期	1～2週前	0週			
受診	受診1	受診2	受診3	受診4	受診5
同意取得	○				

診察					
腹部症状の問診					
血液検査	○				
便検査	○				
有害事象の観察					
身長、体重の測定					
内視鏡検査					
生検組織検査					

4) この研究のために収集する試料やデータ

本研究では、FMT 前のスクリーニング検査時に合計 25mL ほどの血液検査が必要です。便検査は、移植前のスクリーニング検査で 1cm³ほどが 1 回と、専用のブラシで便をこする検査がスクリーニング時に 1 回です。

検体は担当医または看護師に渡してください。

5. この研究への予定参加人数について

この研究は当施設単独によるもので、参加者人数は、

- (1) 急性 GVHD 症例で FMT を施行する方：7 名
 - (2) 上記の提供者（ドナー）として 7 名
 - (3) ステロイド抵抗性急性 GVHD 症例で FMT を行わなかった方（コントロール群）：7 名
- となっています。

6. 研究参加終了後の治療（対応）について

提供者（ドナー）の方には該当しません。

7. 予想される利益と不利益

1) 予想される利益

あなたがこの研究に参加することで、将来の GCHD の患者さんのために、より有効な治療法を確立するための情報が得られ、治療法確立のために社会的な貢献が期待されます。

2) 予想される不利益

提供者（ドナー）に行う検査は採血と便検査のみです。採血量は健康診断等にて実施する場合とほぼ同じであり、重篤な合併症が生じる可能性はありません。

8. この研究に参加しない場合の、他の治療方法（影響など）

もしあなたがこの研究への参加を希望されなくても、患者さんのこれまでの治療法の選択には影響を及ぼすことはありません。これまで通り継続することが可能です。治療方針につきましては担当医師にご相談ください。

9. 費用負担及び謝礼について

提供者（ドナー）の適合スクリーニング検査（血液検査と便検査あわせておよそ5万円）は、全て滋賀医科大学消化器内科学講座の研究費で負担いたします。この研究に参加いただくことで、あなたの費用負担が増えることはありません。

10. 健康被害の補償について

提供者（ドナー）は採血と便検査のみで、重篤な合併症が生じる可能性はありません。本研究は研究補償保険に加入しています。もしあなたが、この臨床研究に参加したことによって、万一健康被害が生じた場合には、適切な治療を行います。研究期間中に異常を感じられた場合、どんなことでも結構ですから、医師、看護師、薬剤師などにお伝えください。健康被害が生じた場合は、すぐに適切な対応を開始いたします。

万一何か気になる症状が現れましたら、どのようなことでも遠慮なくご連絡ください。症状に応じて適切な対応をします。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医療保険（国民健康保険など）を適用して、自己負担分をお支払いいただくこともあります。

11. この研究に関する情報の提供と研究に関する資料の閲覧について

この研究に関する情報の提供について

本臨床研究に参加されている期間中、あなたの研究参加の継続の意思に影響を与えるような情報を新たに入手した場合は、直ちにお知らせいたします。また、この研究に関して重要な情報が得られた場合は、研究参加の継続に関してもう一度あなたの意思を確認します。

あなたが研究の計画や方法についてさらに詳細な資料をみたいと思われた場合には、担当医師等にご相談ください。他の患者さんの個人情報保護が保たれる範囲内で開示させていただきます。

12. 研究への参加を中止する場合について

参加の同意をいただいた後でも、次のような場合には、研究を中止または研究に参加いただけないこともあります。

- (1) 試験参加の基準に合わないことが分かった場合
- (2) あなたが試験参加の中止を申し出た場合
- (3) 試験全体が中止された場合

- (4) 整腸剤（ミヤBM、ラックビー、ビオフェルミン、ビオスリーなど）の追加・増量または減量・中止となった場合
- (5) その他、担当医師が試験の継続が好ましくないと判断した場合

研究を中止した後も、担当医師が必要であると判断した場合には、あなたの健康状態を追跡調査させていただく場合があります。

研究途中での参加をやめられた場合でも、それまでに得られた研究のデータは今回の研究に関する貴重な情報となりますので、あなたの個人情報保護された上で使用させていただきます。

ただし研究の同意撤回をされた場合は、あなたのデータを使用させていただくことはありません。

1 3. 研究の記録などの第三者による閲覧に関して

患者さんの人権が守られながら、きちんとこの研究が行われているかを確認するために、研究の関係者、倫理審査委員会の委員、国の機関などの関係者があなたの医療記録等を見ることがあります。

しかし、これらの関係者には守秘義務が課せられていますので、あなたの名前などのプライバシーにかかわる情報は守られます。

1 4. 個人情報の取扱いについて

この研究で得られたあなたデータは、医学雑誌などに公表されることがありますが、あなたの名前などの個人的情報は一切わからないようにするため、プライバシーは守られます。

ご提供いただきました研究データや診療記録から収集させていただいた情報については、これらからあなたを特定できる情報（氏名、生年月日、住所等）を全て除き、代わりに本研究用の登録番号を付けることでその便サンプルや情報が誰のものであるか分からない状態にします。

ただし、必要な場合に個人を識別できるように、あなたと登録番号を結び付けることができる対応表を作成し、残しておきます。（これを「連結可能匿名化」といいます。）この対応表は滋賀医科大学消化器内科学講座の研究室の金庫で厳重に管理します。このように、あなたの個人情報の保護については、十分な注意が払われます。

この研究で得られたあなたの試料（便および便中DNA）や情報は、本研究終了後までに、滋賀医科大学消化器内科学講座の鍵がかかる冷凍庫に保存します。

1 5. 試料・情報の保存と廃棄の方法

この研究で得られたあなたの資料やデータは、少なくともこの研究結果の最終公表から10年まで保存します。データ等を保存および廃棄する場合に、個人情報の保護に十分配

慮します。また、あなたからご提供いただきました血液などの試料は、あなたの個人情報の保護については十分注意を払って保存、廃棄させていただきます。

16. 研究の資金と研究結果の取り扱い

1) 研究の資金について

この研究は、滋賀医科大学消化器内科学講座の委任研究費を用いて行います。

2) 研究資金の提供者等とこの研究の関わり

該当ありません。

3) 研究結果の帰属

この研究によって、将来、特許権等の知的財産権が生じる可能性があります。この研究の結果は、滋賀医科大学が所有することをご了承ください。

17. この研究に参加している間のお願い

研究期間中に症状が急にわるくなった場合は、申し出てください。整腸剤が新たに加わったり増量となった場合または減量や中止となった場合は、その時点から研究対象から外れることになる可能性があります。

18. 研究担当者と連絡先（相談窓口）

1) 研究担当者

この研究は、滋賀医科大学のみで行い、研究責任者は以下のとおりです。

研究責任者：滋賀医科大学医学部消化器内科 安藤 朗

2) 連絡先（相談窓口）

あなたがこの研究について知りたいことや、心配なことがありましたら、遠慮なく以下の相談窓口担当者にご相談ください。

相談窓口担当者：滋賀医科大学医学部消化器内科 今枝 広丞

連絡先：住所：〒520-2192 大津市瀬田月輪町

電話：077-548-2217 【休日・夜間】077-548-2770

FAX：077-548-2219

E-mail：imaeda@belle.shiga-med.ac.jp

19 参考資料・文献リスト

1. 造血細胞移植ガイドライン GVHD. 日本造血幹細胞移植学会.
2. Kakahana K, et al. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant/dependent acute graft-versus-host disease of the gut. *Blood*. 2016 Jul 26. Online published.
3. https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000023190 試験名：同種造血幹細胞移植患者における、ステロイド抵抗性/依存性腸管急性移植片対宿主病に対する便微生物移植(fecal microbiota transplantation) の有効性を検討する第Ⅱ相試験 (UMINID : UMIN000020091) .
4. Martin PJ, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: secondary treatment. *Blood*. 1991;77:1821-1828.
5. Doney KC, et al. Treatment of graft-versus-host disease in human allogeneic marrow graft recipients: a randomized trial comparing antithymocyte globulin and corticosteroids. *Am J Hematol*. 1981;11:1-8.
6. Deeg HJ. How I Treat Refractory Acute GVHD. *Blood*. 2007.
7. Cruz-Correa M, et al. Endoscopic findings predict the histologic diagnosis in gastrointestinal graft-versus-host disease. *Endoscopy*. 2002 Oct;34(10):808-13.