

表 国際 ITI 試験計画書（バージョン 2）の変更内容一覧

ページ	変 更 内 容
表紙	<p><u>国際 ITI 研究グループ</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ P Harper、W McWhirter、C Roberts の名前が削除され、C Male、P Ockleford、B Saxon、E Santagostino の名前が加えられた。</li> </ul>
1	<p><u>目次</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 頁が変更された。</li> <li>・ 補遺が変更された。</li> </ul> <p>《変更前》</p> <p>補遺 3：主な研究者および研究グループ一覧</p> <p>補遺 4 (A)：試験のフローチャート</p> <p>補遺 4 (B)：試験のフローチャート</p> <p>補遺 5：データモニタリング委員会のプロトコール</p> <p>《変更後》</p> <p>補遺 3：主な研究者、研究コーディネーターおよびデータ安全性モニタリング委員一覧</p> <p>補遺 4 (A)：試験のフローチャート</p> <p>補遺 4 (B)：インヒビター再発確認のフローチャート</p> <p>補遺 5：重篤な有害事象のモニタリング用テンプレート</p> <p>補遺 6：データ安全性モニタリング委員会のプロトコール</p> <p>補遺 7：検体の取扱い方</p>
3	<p><u>主な研究者</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ DM DiMichele、EP Mauser-Bunschoten の電子メールアドレスが更新された。</li> </ul>
9	<p><u>試験デザインの概要</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 次の部分に変更された。</li> </ul> <p>《変更前》</p> <p>インヒビター値が 10BU/mL 未満に低下した時に、患者を無作為割付けし、ITI 療法を開始する。無作為割付けの 1 ヶ月以内にインヒビター値が 10BU/mL 未満であることをもう一度確認し、記載する（すなわち、2 回インヒビター値が 10BU/mL 未満であることが実証されなければならない）。インヒビターが検出されてから 24 ヶ月以内にインヒビター値が 10BU/mL 未満に低下しない患者は、試験対象としない（補遺 4 B）。</p> <p>《変更後》</p> <p>インヒビター値が 10BU/mL 未満に低下したことが確認され、その確認後 1 ヶ月以内にインヒビター値が 10BU/mL 未満であることがもう一度確認できた場合に、患者を無作為割付けし、ITI 療法を開始する（ITI 療法の開始が遅れる場合は、研究センターに問い合わせて指示を仰ぐこと）。無作為割付けの前の 1 ヶ月以内には、10BU/mL 未満のインヒビター値が 2 つ手元にあり、記録に残されている必要がある。インヒビターが検出されてから 24 ヶ月以内にインヒビター値が 10BU/mL 未満に低下しない患者は、無作為割付けせず、この試験から脱落させる（補遺 4 A）。</p>

10	<p><u>試験デザインの概要</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・次の文が削除された。</li> </ul> <p>通常の紙式による症例報告書も、希望する研究者には提供される。</p>
11	<p><u>除外基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・次の部分に変更された。</li> </ul> <p>《変更前》</p> <p>6) ITI療法を実施する期間に、コルチコステロイド（最高用量として 2 mg/kg または 60 mg/日を 2 ヶ月間に 5 日未満）、アザチオプリン、シクロフォスファミド、高用量免疫グロブリン等による全身的な免疫抑制剤治療を行うもの。または、プロテインAカラムを用いるもの。</p> <p>《変更後》</p> <p>6) ITI療法を実施する期間に、コルチコステロイド（2 ヶ月間に 5 日以上投与した場合、あるいは 2 mg/kg または 60 mg/日を超えた用量を投与した場合）、アザチオプリン、シクロフォスファミド、高用量免疫グロブリン等による全身的な免疫抑制剤治療を行うもの。あるいは、プロテインAカラムまたは血漿交換を用いるもの。</p>
14	<p><u>説明と同意、患者登録、無作為割付</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・次の文が加えられた。</li> </ul> <p>この ITI 研究を行うことについて血友病治療センターが倫理委員会の承認を得ると、治療センターでインヒビター値を測定した患者のなかでも、理由はどうか（選択基準の不適合や同意の欠如を含む）この研究に募集しなかった患者については、匿名上の基礎的なデータが回収されることになる。回収されたデータは、患者の募集上の偏りを調査するために使用される。</p> <p><u>免疫寛容導入療法（ITI）</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・次の部分に変更された。</li> </ul> <p>《変更前》</p> <p>患者を、50 IU/kg の第Ⅷ因子製剤を週に 3 回投与する治療群と、200 IU/kg を毎日 1 回投与する治療群へ無作為に割付ける。投与量は、目標投与量の 10% 以内で決める。免疫寛容が導入されるか、あるいは何らかの理由により試験が中止されるまで、第Ⅷ因子の投与量を変更することなく、この治療法を継続する。成功と失敗の定義および寛容獲得の有無の基準については 19 頁に記載してある。</p> <p>《変更後》</p> <p>2 つの 10BU/mL 未満のインヒビター値を電子式症例報告書に入力した後、患者を、50 IU/kg の第Ⅷ因子製剤を週に 3 回投与する治療群と、200 IU/kg を毎日 1 回投与する治療群へ無作為に割付ける。無作為割付は機械的に行なう。投与量は、目標投与量の 20% 以内で決める。免疫寛容が導入されるか、あるいは何らかの理由により試験が中止されるまで、第Ⅷ因子の投与量を変更することなく、この治療法を継続する。成功と失敗の定義および寛容獲得の有無の基準については 20 頁に記載してある。</p>
15	<p><u>免疫寛容導入療法（ITI）</u></p>

	<p>・次の文が削除された。</p> <p>治療失敗の定義を満たした患者，あるいは他の理由により試験を中止した患者については，希望する場合には，責任医師の判断により，引続き他の I T I 療法を行なうか，または試験を中止する。他の I T I 療法へ変更した場合または試験を中止した場合は，解析の際に治療失敗として扱うが，その後のデータもできるだけ集めること。</p>
16	<p><u>インヒビター消失の確認方法</u></p> <p>・次の部分が変更された。</p> <p>《変更前》</p> <p>各治療センターの基準により初めてインヒビター陰性と認められてから 1 ヶ月以内に，Bethesda 法によるインヒビターの測定を行う。その結果が陰性の場合には，50IU/kg の第Ⅷ因子を投与して，第Ⅷ因子の回収率を測定する。回収率が 66%未満の場合には，回収率が 66%以上となるまで 1 ヶ月毎に，同様にして回収率の測定を行なう。第Ⅷ因子投与後，可能な限り長い期間（治療上許される限りの）をおいてから，インヒビターの測定と回収率の測定を行なうこと。</p> <p>《変更後》</p> <p>研究上の基準（Bethesda 標準法で 0.6BU/mL 未満またはその Nijmegen 変法で 0.3BU/mL 未満）により初めてインヒビター陰性と認められてから 1 ヶ月以内に，Bethesda 法によるインヒビターの測定を行う。その結果が陰性の場合には，50IU/kg の第Ⅷ因子を投与して，第Ⅷ因子の回収率を測定する。回収率が 66%未満の期待値の場合には，66%以上の期待値となるまで 1 ヶ月毎に回収率を測定するが，回収率の測定と同じときにインヒビター値も測定する。インヒビター値と回収率の測定は，72 時間のウオシアウト期間を置いた後にも行う。</p> <p>・次の部分が変更された。</p> <p>《変更前》</p> <p>第Ⅷ因子の回収率が正常化（<math>\geq 66\%</math>）したことが認められた場合，1 ヶ月以内に，夫々の治療センターにおいて，72 時間の ウオシアウト期間を置いた後に，50IU/kg の第Ⅷ因子を投与して半減期の測定を行うこと。</p> <p>《変更後》</p> <p>第Ⅷ因子の回収率が正常化（期待値が<math>\geq 66\%</math>）したことが認められた場合，1 ヶ月以内に，夫々の治療センターにおいて，72 時間の ウオシアウト期間を置いた後に，50IU/kg の第Ⅷ因子を投与して半減期の測定を行うこと。</p> <p>・次の部分が変更された。</p> <p>《変更前》</p> <p>半減期が正常化しない（<math>&lt; 6</math> 時間）場合には，I T I 療法を継続し，半減期が正常化（<math>\geq 6</math> 時間）するまで 3 ヶ月毎に半減期の測定を繰返し行なう。</p> <p>《変更後》</p> <p>半減期が正常化しない（<math>&lt; 6</math> 時間）場合には（マンチェスターでの確</p>

	<p>認有り), I T I 療法を継続し、毎月インヒビター値を測定する。半減期が正常化 (≥ 6 時間) するまで 3 ヶ月毎に半減期の測定を繰返し行なう。</p> <p>・ 次の部分に変更された。</p> <p>《変更前》 第Ⅷ因子の半減期および回収率が正常化した場合には, I T I 療法が成功したものと判断し, 第Ⅷ因子の投与量を予防的な投与量まで下げる (漸減療法および予防的投与量については 16 ~ 17 頁を参照のこと)。</p> <p>《変更後》 第Ⅷ因子の半減期および回収率が正常化した場合には (マンチェスターでの確認有り), I T I 療法が成功したものと判断し, 第Ⅷ因子の投与量を予防的な投与量まで下げる (漸減療法および予防的投与量については 17 頁を参照のこと)。</p> <p><u>インヒビター消失の定義</u></p> <p>・ 次の部分に変更された。</p> <p>《変更前》 72 時間の ウオシュアウト 期間の後に行なった検査で, 第Ⅷ因子の半減期が正常化 (≥ 6 時間) し, 回収率も正常化 (≥ 66%) した場合を「インヒビター消失」と定義する。</p> <p>《変更後》 72 時間の ウオシュアウト 期間の後に行なった検査で, 第Ⅷ因子の半減期が正常化 (≥ 6 時間) し, 回収率も正常化 (期待値が ≥ 66%) した場合を「インヒビター消失」と定義する。</p>
17	<p><u>漸減療法と予防的投与</u></p> <p>・ 次の部分に変更された。</p> <p>《変更前》 低用量治療群の患者は, 第Ⅷ因子の回収率と半減期の正常化 (≥ 66%, ≥ 6 時間) が認められた時は速やかに, 1 段階で, 投与量を予防的投与量 (20 - 30 IU/kg × 3 回/週) に下げる。</p> <p>《変更後》 低用量治療群の患者は, 第Ⅷ因子の回収率と半減期の正常化 (≥ 66% の期待値, ≥ 6 時間) が認められた時は速やかに, 1 段階で, 投与量を予防的投与量 (20 - 30 IU/kg × 3 回/週) に下げる。</p> <p>・ 次の部分に変更された。</p> <p>《変更前》 いずれの I T I 療法を受けた患者も, 投与量変更 1 ヶ月後および 3 ヶ月毎に, Bethesda 法によるインヒビター値と (50 IU/kg の第Ⅷ因子の投与による) 第Ⅷ因子の回収率を測定する。 (23 頁の検体採取の予定表を参照のこと)</p> <p>《変更後》 いずれの I T I 療法を受けた患者も, 投与量変更 1 ヶ月後および 3 ヶ</p>

	<p>月毎に、Bethesda 法によるインヒビター値と（50IU/kg の第Ⅷ因子の投与による）第Ⅷ因子の回収率を測定する。（19 頁の I T I 療法後のインヒビター再発確認の予定表を参照のこと）</p> <p>・ 次の部分に変更された。</p> <p>《変更前》        予防投与では、20～30IU/kg を週に 3 回投与する。約 250IU を投与する。</p> <p>《変更後》        予防投与では、20～30IU/kg を週に 3 回投与する。約 250IU を投与する。（すなわち、米国における入手可能な最小のバイアル量）</p> <p><u>インヒビター再発の確認</u>        ・ タイトルの直後に（補遺 4 (B) を参照）が加えられた。</p>
18	<p><u>インヒビター再発の確認（補遺 4 (B) を参照）</u></p> <p>・ 次の部分に変更された。</p> <p>《変更前》        インヒビターと回収率の測定を行なう際は、第Ⅷ因子を投与してから可能な限り長い期間、治療に影響しない範囲の期間をおいてから行う。半減期の測定をする際は、72 時間の ウオシュアウト期間を置いた後に行なう。ふたつの治療群では、これらの測定時期は、18 頁のインヒビター再発確認の予定表に示すように異なる。</p> <p>《変更後》        72 時間のウオシュアウト期間の後に、インヒビターと回収率の測定を行なう。半減期の測定をする際も、72 時間のウオシュアウト期間を置いた後に行なう。ふたつの治療群では、これらの測定時期は、19 頁のインヒビター再発確認の予定表に示すように異なる。</p> <p>・ 次の部分に変更された。</p> <p>《変更前》        2 回連続して行なった結果が異常（各治療センターの基準によりインヒビター陽性、第Ⅷ因子の回収率低下、半減期の短縮、あるいはこれらが同時にみられた場合）の場合には、「インヒビター再発」と判定する。</p> <p>《変更後》        2 回連続して行なった結果が異常（Bethesda 標準法で 0.6BU/mL 未満またはその Nijmegen 変法で 0.3BU/mL 未満という研究上の基準によりインヒビター陽性、第Ⅷ因子の回収率低下、半減期の短縮、あるいはこれらが同時にみられた場合）の場合には、「インヒビター再発」と判定する。</p>
19	<p><u>インヒビター再発の定義（この試験における定義）</u></p> <p>・ 次の部分に変更された。</p> <p>《変更前》        I T I 療法終了後の 12 ヶ月間に、治療センターの基準でインヒビター陽性であり、2 週以内の間隔を置いて 2 回行なった測定で第Ⅷ因子の</p>

	<p>回収率が低い（＜66%）場合。</p> <p>《変更後》</p> <p>ITI療法終了後の12ヶ月間に、研究上の基準（上述を参照のこと）でインヒビター陽性であり、2週以内の間隔を置いて2回行った測定で第Ⅷ因子の回収率が低い（期待値が＜66%）場合。</p> <p>・次の部分が変更された。</p> <p>《変更前》</p> <p>ITI療法終了後12ヶ月間に、治療センターの基準でインヒビター陰性であるが、2週以内の間隔において2回実施した検査で第Ⅷ因子の回収率が低い（＜66%）場合。</p> <p>《変更後》</p> <p>ITI療法終了後12ヶ月間に、研究上の基準でインヒビター陰性であるが、2週以内の間隔において2回実施した検査で第Ⅷ因子の回収率が低い（＜66%）場合。</p> <p>・次の部分が変更された。</p> <p>《変更前》</p> <p>治療センターの基準でインヒビター陰性であるが、ITI療法終了12ヶ月後（試験終了）に2週以内に行なった検査で第Ⅷ因子の半減期の短縮が確認された場合。</p> <p>《変更後》</p> <p>研究上の基準でインヒビター陰性であるが、ITI療法終了12ヶ月後（試験終了）に2週以内に行なった検査で第Ⅷ因子の半減期の短縮が確認された場合。</p>
20	<p><u>治療成功、治療失敗、部分成功の定義</u></p> <p>・次の部分が変更された。</p> <p>《変更前》</p> <p>33ヶ月間のITI療法の期間内に、72時間のウオッシュアウト期間を置いた後に行なった検査により、第Ⅷ因子の回収率が66%以上で半減期も6時間以上であることにより、インヒビター消失が確認された場合を、「治療成功」と定義する。</p> <p>《変更後》</p> <p>33ヶ月間のITI療法の期間内に、72時間のウオッシュアウト期間を置いた後に行なった検査により、第Ⅷ因子の回収率が66%以上の期待値で半減期も6時間以上であることにより、インヒビター消失が確認された場合を、「治療成功」と定義する。</p> <p>・次の部分が変更された。</p> <p>《変更前》</p> <p>ITI療法開始3ヶ月後から6ヶ月毎の各期間におけるインヒビター値の低下が、試験開始後のインヒビター最高値に対して20%未満の低下の場合。（訳註：ITI療法開始後のインヒビター最高値に対する低下率が、9ヶ月後：20%未満、15ヶ月後：40%未満、21ヶ月後：60%未満、27ヶ月後：80%未満の場合は、治療失敗と判定し試験を中止す</p>

	<p>る。)これは、ITI 療法失敗の期間は最短 9 ヶ月、最長 33 ヶ月であることを意味している。</p> <p>《変更後》</p> <p>33 ヶ月間の ITI 療法の期間内において、ITI 療法開始 3 ヶ月後から 6 ヶ月毎の各期間におけるインヒビター値の低下が、感染症と診断されることの無いままに、6 ヶ月間継続的に 20%未満の低下の場合。これは、ITI 療法失敗の期間は最短 9 ヶ月、最長 33 ヶ月であることを意味している。インヒビター値が 5 BU/mL 以下に低下した場合は、治療失敗とはしない。試験を中止させるかどうかは、主な研究者が最終的に判断する。</p> <p>・次の部分が変更された。</p> <p>《変更前》</p> <p>インヒビター値が 5 BU/mL 未満に低下し、回収率が 66%未満、半減期も 6 時間未満であるが、第Ⅷ因子による治療が有効で、6 ヶ月間の オンデマンド 止血治療または 12 ヶ月間の予防投与の間に anamnestic response によりインヒビターが 5 BU/mL 以上に増加しない場合を「部分成功」と定義する。</p> <p>《変更後》</p> <p>インヒビター値が 5 BU/mL 未満に低下し、回収率が 66%未満の期待値、半減期も 6 時間未満であるが、第Ⅷ因子による治療が有効で、6 ヶ月間の オンデマンド 止血治療または 12 ヶ月間の予防投与の間に anamnestic response によりインヒビターが 5 BU/mL 以上に増加しない場合を「部分成功」と定義する。</p>
21	<p><u>試験の中止</u></p> <p>・次の文が削除された。</p> <p>もし、プロトコールに拠らない ITI 療法を行なう場合は、副次的解析の資料とするので、治療期間は、このような患者の記録は継続して行なうこと。</p> <p><u>記録の保存</u></p> <p>・次の文が加えられた。</p> <p>データは、インターネット上の電子式症例報告書に入力すること。入力されたデータは暗号化されて Manchester に設置するデータサーバーに送られる。</p> <p>・次の文が削除された。</p> <p>インターネットの使用を望まない研究者には、通常の紙式の症例報告書が用意されている。紙式の症例報告書は感圧紙に印刷されている。</p> <p>・次の文が削除された。</p> <p>症例報告書の各頁の 1 枚目はデータ処理センター宛に、3 ヶ月毎、および研究終了または中止時に送付すること。3 ヶ月毎に中央センターから注意事項が送付される。症例報告書各頁の最後の 1 枚は、最低 5 年間治療センターで保管すること。</p>

	<p>・ 次の文が削除された。 米国以外の研究者は、3ヶ月毎に症例報告書を下記宛に郵送すること。 Dr. CRM Hay (ITI study), University Dept of Haematology, Manchester Royal Infirmary, Oxford Road, Manchester, UK, M13 9WL</p> <p>・ 次の文が削除された。 米国内の研究者は、3ヶ月毎に症例報告書を下記宛に送付すること。 Dr. Barbara Kroner (ITI study), Research Triangle Institute, 3040 Cornwallis Road PO Box 12194, Research Triangle Park, NC 27709-2194, USA</p>
22	<p><u>無作為割付前</u></p> <p>・ 次の部分に変更された。 《変更前》 各治療センターにおいて、インヒビターが10BU/mL未満に低下したことが確認されるまで、毎月1回インヒビター値を測定する（ただし、24ヶ月以内）。 《変更後》 各治療センターにおいて、インヒビターが10BU/mL未満に低下したことが確認されるまで、24ヶ月間を限度として毎月1回インヒビター値を測定する。その1度目の確認後、10BU/mL未満のインヒビター値を4週以内にもう一度確認すること。2度目の確認後4週以内に、無作為割付を行い、ITI療法を開始する。ITI療法の開始がどうしても遅れるようならば、研究コーディネーターに試験の進め方について指示を仰ぐこと。</p> <p><u>無作為割付後</u></p> <p>・ 次の部分に変更された。 《変更前》 23頁に記載する検体採取の予定表を参照のこと。 《変更後》 下記の検体採取の予定表を参照のこと。</p> <p>・ 次の文の直後に検体採取の予定表が移動された。 下記の検体採取の予定表を参照のこと。</p>
23	<p><u>インヒビターの測定</u></p> <p>・ 次の部分に変更された。 《変更前》 研究に参加した各治療センターにおいて、ITI療法開始0, 2, 4週後にインヒビター値を測定する。この後も、第Ⅷ因子の回収率および半減期が正常化し、第Ⅷ因子の投与量を漸減できるようになるまで4週毎に、インヒビター値を測定する。漸減期終了後は、試験終了まで3ヶ月毎にインヒビター値を測定する。Bethesda標準法でのインヒビター陰性は初期の回収率と半減期を一度確認しなければならない。</p>



	<p>《変更後》</p> <p>研究に参加した各治療センターにおいて、ITI療法開始 0, 2, 4 週後にインヒビター値を測定する。この後も、4 週毎に、インヒビター値を測定する。2 回連続でインヒビター陰性と認められたら、72 時間のウオシュアウト期間を置いた後に、第Ⅷ因子の回収率を測定する。72 時間のウオシュアウト期間を実際に置いたならば、確認のために行うインヒビター値の測定は、回収率の測定と同じときに行うことになるだろう。第Ⅷ因子の回収率が正常化（期待値が 66 % 以上）するまで、1 ヶ月毎に回収率を測定するが、回収率の測定と同じときにインヒビター値も測定する。回収率が正常化したら、半減期を測定する。半減期が正常化（<math>\geq 6</math> 時間）するまで（マンチェスターでの確認有り）、3 ヶ月毎に半減期を測定する。免疫寛容は、回収率と半減期の両方が正常化した場合に、得られたとする。その後、試験終了まで 3 ヶ月毎にインヒビター値を測定する。試験期間中に、インヒビター陽性に戻ったり、正常化された回収率が異常な状態に戻ったりした場合は、研究センターに連絡すること。</p> <p>・ 次の部分に変更された。</p> <p>《変更前》</p> <p>インヒビター値の測定は、Bethesda 標準法または Nijmegen 変法を用いて行なう。通常、Bethesda 標準法では 0.6BU/mL 未満、Nijmegen 変法では 0.3BU/mL 未満の場合を陰性とする。</p> <p>《変更後》</p> <p>インヒビター値の測定は、Bethesda 標準法または Nijmegen 変法を用いて行なう。この研究においては、Bethesda 標準法では 0.6BU/mL 未満、Nijmegen 変法では 0.3BU/mL 未満の場合を陰性とする。</p> <p>・ 次の部分に変更された。</p> <p>《変更前》</p> <p>中央測定センター確認用の血漿検体は、<math>-70^{\circ}\text{C}</math> で保存し、その患者が試験を終了した後に、Van Creveld Kliniek の Dr. E Mauser-Bunschoten が責任者をつとめる中央測定センターへ、ドライアイスを詰めて送付すること。</p> <p>米国の治療センターの場合は、検体を Barbara Kroner 宛に送付する。ここでは、中央測定センター宛に検体を纏めて送付するための集中保管が行なわれる。</p> <p>《変更後》</p> <p>中央測定センター確認用の血漿検体は、<math>-70^{\circ}\text{C}</math> で保存し、その患者が試験を終了した後に、Van Creveld Kliniek の Dr. E Mauser-Bunschoten が責任者をつとめる中央測定センターへ、ドライアイスを含めずに室温で送付すること。</p> <p>米国の治療センターの場合は、ドライアイスを含めて検体を Danny Ringer 宛に送付する。ここでは、中央測定センター宛に検体を纏めて送付するための集中保管が行なわれる。</p>
24	第Ⅷ因子回収率の測定

	<p>・次の部分が変更された。</p> <p>《変更前》 第Ⅷ因子回収率（相対増加）については、体重、約 50IU/kg の第Ⅷ因子の投与前、および投与 15～30 分後の第Ⅷ因子の測定値から計算により求める。回収率の測定は、I T I 療法、予防あるいは試験期間に発生した出血の治療に用いた薬剤投与からできる限り長い期間を置いて行なうこと。</p> <p>《変更後》 第Ⅷ因子回収率（相対増加）については、体重、約 50IU/kg の第Ⅷ因子の投与前、および投与 15～30 分後の第Ⅷ因子の測定値から計算により求める。回収率の測定は、72 時間のウオッシュアウト期間を置いた後に行なうこと。</p> <p><u>第Ⅷ因子半減期の測定</u> ・次の文が加えられた。 半減期の計算は、マンチェスターの研究センターで行われる。半減期の計算結果は、通常 4 8 時間以内に各治療センターに報告される。マンチェスターで半減期の計算結果が確認されるまでは、漸減療法や予防的投与は行わないこと。</p> <p>・次の部分が変更された。</p> <p>《変更前》 半減期の計算は、最小二乗法線形回帰・独立解析モデルを用いて、計算ソフトにより行なう。 この方法を採用するため、次のような比較的切り詰めた半減期の測定法が適切であると考えられる。血液検体の採取は、次のように行う（*：随意の測定時期）。 投与前、1 5 分、1 時間、2 時間、4 時間*、6 時間、2 4 時間、4 8 時間</p> <p>《変更後》 半減期の計算は、独立解析モデルを用いて、Win Non Lin のソフトにより行なう。 血液検体の採取は、次のように行う。 投与前、1 5 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、2 4 時間、4 8 時間</p>
25	<p><u>半減期の計算に必要なデータ</u> ・次の部分が変更された。</p> <p>《変更前》 身長、体重、ヘマトクリット値；第Ⅷ因子投与量；第Ⅷ因子測定値；投与に要した時間と血液採取迄の時間が必要である。</p> <p>《変更後》 身長、体重；第Ⅷ因子投与量；第Ⅷ因子測定値；投与に要した時間と血液採取迄の時間が必要である。</p>
27	<p><u>年度総括</u> ・次の部分が変更された。</p>

	<p>《変更前》 中間解析を2回行うことが提案されている。試験期間の1/3から2/3（50例から100例が終了あるいは脱落した時）の症例が組み込まれるまでに中間解析を2回行うことが提案される。</p> <p>《変更後》 臨床試験が1/3進んだときと2/3進んだときに（50例と100例が免疫寛容を得たか治療失敗の定義を満たしたときに）、つまり、2回中間解析を行うことが提案されている。解析されるのは、治療成功の割合と治療成功に至るまでの時間である。</p>
28	<p>・次の文が加えられた。 付随研究 臨床試験の付随研究が臨床試験の最中に発展することもあり得る。患者が参加できるようになれば、付随研究が補遺として本プロトコールの一部となる。患者の同意書は、臨床試験と付随研究とは、別々のものを必要とする。</p> <p><u>データ安全性モニタリング委員会</u> ・次の部分が変更された。</p> <p>《変更前》 データ安全性モニタリング委員会は、すべての有害事象を評価し、運営委員会と主な研究者に報告する。</p> <p>《変更後》 マンチェスターの研究センターは、定型の書式（補遺5を参照のこと）を使用して、重篤な有害事象（SAE）をデータ安全性モニタリング委員会に報告する。データ安全性モニタリング委員会は、すべての有害事象を評価する（補遺6を参照のこと）。マンチェスターの研究センターと密接に協力して、データ安全性モニタリング委員会は、これらの有害事象について判断を下し、運営委員会と主な研究者に報告する。</p>
29	<p><u>公表に関する方針</u> ・次の文が加えられた。 スポンサーが独自製品を使用して得たデータは、無著者扱いとなるが、求めがあれば、各報告書に含ませる。</p>
30	<p><u>補遺 1：患者に対する説明文書の例（米国用）</u> ・次の部分が変更された。</p> <p>《変更前》 ご両親様へ あなたのお子さんは重症血友病Aですが、最近（過去6ヶ月以内）、第Ⅷ因子に対する“高値のインヒビター”を生じました。</p> <p>《変更後》 ご両親様へ あなたのお子さんは重症血友病Aですが、最近（過去24ヶ月以内）、第Ⅷ因子に対する“高値のインヒビター”を生じました。</p>
31	<p><u>説明・同意書の見本（米国）</u> I. この科学研究の目的</p>

	<p>・次の部分が変更された。</p> <p>《変更前》 この理由は、お子さんが7歳あるいはこれ以下で、重症血友病Aと診断され、インヒビターの存在が6ヶ月より短く、5-100 ベセスダ単位であるためです。</p> <p>《変更後》 この理由は、お子さんが7歳あるいはこれ以下で、重症血友病Aと診断され、インヒビターの存在が24ヶ月未満ものの間、5-100 ベセスダ単位であるためです。</p>
32	<p><u>Ⅲ. どのようなことが行なわれるか</u></p> <p>・次の部分が変更された。</p> <p>《変更前》 免疫寛容療法研究は、あなたのお子さんのインヒビターが診断されてから、6ヶ月以内に行なわれます。</p> <p>《変更後》 免疫寛容療法研究は、あなたのお子さんのインヒビターが診断されてから、24ヶ月以内に行なわれます。</p>
33	<p><u>V. 可能性のある危険性と不快感</u></p> <p>・次の部分が変更された。</p> <p>《変更前》 不快感を最小とするために、局所麻酔薬の Emala crème を使うことがあります。</p> <p>《変更後》 不快感を最小とするために、麻酔薬を使うことがあります。</p>
38	<p><u>国際研究による免疫寛容導入療法に関する無作為化比較対照試験患者に対する説明文書</u></p> <p><u>この研究に参加したこどもの秘密は守られますか？</u></p> <p>・次の文が加えられた。 データを管理しているセンターは、各製薬企業の製品の使用情報とともに、免疫寛容導入療法の成果についての匿名のデータを各製薬企業に提供します。</p>
44	<p><u>補遺 3</u></p> <p>・タイトルが変更された。</p> <p>《変更前》 補遺 3：主な研究者および研究グループ一覧</p> <p>《変更後》 補遺 3：主な研究者、研究コーディネーターおよびデータ安全性モニタリング委員一覧</p> <p>・研究グループ (Dr HM van den Berg 以下全て) の氏名と連絡先が削除され、International Study Co-ordinator (Janet Goldstone)、Data Manager (Jason Keegan)、US Study Co-ordinator (Ilene Goldberg, RN)、Data Monitoring Committee (Prof L Aledort、Prof Alan Giles、Prof Inge Sharrer) の氏名と連絡先が加えられた。</p>
48	<p><u>補遺 4 (A)：試験のフローチャート</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・補遺 4 (B) のフローチャートが補遺 4 (A) に移動された。</li> </ul>
49	<p><u>補遺 4 (B)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・タイトルが変更された。</li> </ul> <p>《変更前》 補遺 4 (B) : 試験のフローチャート</p> <p>《変更後》 補遺 4 (B) : インヒビター再発の確認（予防的投与のフローチャート）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・補遺 4 (B) に低用量治療群の場合のフローチャートと高用量治療群の場合のフローチャートが加えられた。</li> </ul>
51	<p><u>補遺 5</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・タイトルが変更された。</li> </ul> <p>《変更前》 補遺 5 : データモニタリング委員会 (DMC)</p> <p>《変更後》 補遺 5 : 重篤な有害事象のモニタリング用テンプレート</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・補遺 5 の内容が補遺 6 に移動され、補遺 5 に定型の書式が加えられた。</li> </ul>
53	<ul style="list-style-type: none"> <li>・補遺 6 が追加され、補遺 5 のタイトルと内容が補遺 6 に移動された。</li> </ul> <p><u>補遺 6 : データ安全性モニタリング委員会 (DMC)</u> <u>研究コーディネーター (SC)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・次の文が削除された。</li> </ul> <p>彼女の責務はプロトコールに記載されている。</p> <p><u>研究協力医師 (CCI)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・次の文が削除された。</li> </ul> <p>補遺 3 に全ての研究者の住所・電話番号その他が記されている。 各研究者は、この情報が最新のもので変更・修正があれば速やかに PI, SC に通知する責任がある。</p>
56	<p><u>研究の有効性と安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・次の部分が変更された。</li> </ul> <p>《変更前》 プロトコールには、中間解析が統計解析者 (Dr. Chris Roberts) によって、最初の 50 例が募集されたときと更に 100 例募集されたときに行うと要求されている。</p> <p>《変更後》 プロトコールによると、最初の 50 例が免疫寛容を得たか治療失敗の定義を満たした後と、更に募集された 100 例が同様の後に、統計解析者 (Sybil Hirsch) が中間解析を行うものとしている。</p>
57	<ul style="list-style-type: none"> <li>・補遺 7 が次のタイトルで追加された。</li> </ul> <p><u>補遺 7 : 検体の取扱い方</u></p>

以上