

TA-TMA における治療方針と転帰

研究実施計画書 ver.1.0

Ver.1.0 (2025/10/14 作成)

0. 概要

Clinical Question:

移植関連血栓性微小血管症(transplantation-associated thrombotic microangiopathy:TA-TMA)は、造血細胞移植後に血管内皮障害を基盤として発症し、早期の非再発死亡に寄与し得る重篤な合併症であるが、現時点での標準的治療は確立していない。

P:TA-TMAを発症した患者

I/E:同種移植

C:疾患・病期、年齢、性別、前処置強度、ドナーライブ・死後臓器供給者、先行感染・aGVHD合併の有無、治療別転帰、死因

O:TA-TMAを発症した患者の治療内容と100日非再発死亡率、全生存率との関係を検討する。

Research Question:

TA-TMAを発症した患者の治療内容と100日非再発死亡率、全生存率との関係を検討する。

1. 研究の実施体制

「別紙1 研究の実施体制」参照

2. 研究の背景・意義

移植関連血栓性微小血管症(transplantation-associated thrombotic microangiopathy:TA-TMA)は、造血細胞移植後に血管内皮障害を基盤として発症し、早期の非再発死亡に寄与し得る重篤な合併症である¹。現時点での標準的治療は確立しておらず、原因の除去が治療の基本である。しかし、病因は多岐にわたり、しばしば併存するため、単一の介入のみでの制御は困難である^{2,3}。従来は診断後、カルシニューリン阻害薬(calcineurin inhibitor:CNI)関連TMAの可能性を念頭に、CNIの減量・中止が優先的に検討されてきたが、近年は一律の減量・中止に対する懸念が示されている。とりわけ急性移植片対宿主病(acute graft-versus-host disease:aGVHD)が主因と考えられる状況では、CNIの減量・中止が内皮障害や病態を増悪させ得るため、個別症例に応じた慎重な判断が不可欠である²⁻⁷。加えて、組換えトロンボモジュリン(recombinant thrombomodulin:rTM)、デフィブロチド、あるいは新鮮凍結血漿(fresh frozen plasma:FFP)などの支持療法が選択・併用されることも少なくないが、その有効性や適応・選択基準は十分に体系化されていない^{8,9}。

本研究では、CNIの運用方針と支持療法の実施有無を同一の解析枠組みで扱うことで、TA-TMA診断後の実地の意思決定に資するエビデンスを提示できる可能性がある。

TRUMP(移植登録一元管理プログラム)データベースにはTA-TMAの診断情報(Cho et al基準、Modified Jodelle et al基準といった新規診断基準による診断)、CNI減量/中止の有無、各種支持療法の実施有無が収載されている。加えて、aGVHD等のイベントの発症日やそれに対する治療開始日が記録されており、原因イベントの有無・先行/併存を層別因子として扱うことが可能である。また、前処置、ドナー/ソース、GVHD予防法、年代などの移植背景も同一基盤で取得され、交絡調整を踏まえた解析の妥当性が確保できるため、全国規模での再現性と汎用性を備え得ると考えられる。

3. 目的

TRUMPデータベースに登録されたTA-TMA症例を対象とし、後方視データに基づいた非再発死亡率、生存率、治療方針別のTMAの転帰を明らかにする。

4. 研究の方法

4.1 介入・侵襲の有無について

介入の有無	該当する理由
<input checked="" type="checkbox"/> 介入なし (観察研究)	研究対象者の治療・行動には介入せず、通常の診療・ケア等の過程で収集可能な試料・情報を使用する研究であるため。

侵襲の有無	該当する理由
<input checked="" type="checkbox"/> 侵襲なし	研究に使用されるのは、通常の診療・ケア等の過程で集積される既存試料・情報であり、研究目的による新規の試料・情報の収集は実施しないため。

4.2 研究デザインについて

侵襲・介入を伴わない、個人が特定できない状態に加工された患者の既存情報のみを用いる後方視的観察研究。

4.3 登録・割付について

後方視的観察研究であり、登録・割り付けは行わない。

4.4 研究の手順及び実施方法

試験の固定データは、個人が特定できない状態に加工された状態の excel file で研究事務局（日本造血幹細胞移植データセンター）から送付してもらい、第三内科のインターネットに接続されていないコンピューターで保管する。

4.5 観察・検査項目

データとして収集する項目
1. 100 日非再発死亡率、全生存率、TA-TMA 発症率
2. 患者背景(疾患・移植時の病期、年齢、性別、先行感染・aGVHD といった既知の TA-TMA 発症リスクの有無など)
3. 治療背景(前処置強度、ドナー種類、移植年代、aGVHD 併存時の CNI 運用、TA-TMA に対する治療など)
4. 転帰(死因を含む)

4.6 研究の期間

研究機関の長による実施許可日から 2030 年 11 月 30 日まで

4.7 研究で用いる薬・機器等の概要

薬・機器等を使用する、あるいは着目した研究ではないため該当しない。

4.8 併用禁止・制限薬(療法)に関する規定

なし

4.9 研究の中止の基準

- 1) 研究対象者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- 2) 登録後に適格性を満たさないことが判明した場合
- 3) 研究全体が中止された場合
- 4) その他の理由により、研究責任者が研究を中止することが適当と判断した場合

4.10 研究の変更

研究計画書等、審査資料の変更（改訂）を行う場合は、倫理審査委員会の審査及び研究機関の長による許可を必要とする。

5. 研究対象者の選択

5.1 研究対象者

TRUMPデータベースに登録された2019年1月1日から2023年12月31日までに初回の同種移植を受けた16歳以上のTA-TMA発症症例

5.2 選択基準

上記5.1に該当する患者で、上述した患者・治療背景の評価が可能である症例

5.3 除外基準

選択基準を満たさない患者

5.4 目標登録症例数

300 症例

5.5 目標症例数の設定根拠

TRUMPに登録された2019年1月1日から2023年12月31日までに初回の同種移植を受けた16歳以上のTA-TMA発症症例のうち、解析に必要な患者・治療背景の評価が可能であると考えられる症例数。

6. 評価項目及び統計解析方法

6.1 主要評価項目

100日非再発死亡率

6.2 副次的評価項目

TA-TMAの発生率、全生存率、TA-TMA発症のリスク因子、治療別転帰、死因（TA-TMA関連、感染、GVHD、臓器不全、出血等）

6.3 解析対象集団

本研究に登録された全症例を解析対象集団とする。ただし、登録後に不適格であると判断された症例、登録後の有効性に関する情報がない症例の扱いは除外とする。

6.4 解析項目と方法

6.4.1 解析対象集団の背景因子の検討

背景因子の比較は名義変数に対しては Fisher 検定を、連続変数に対しては Mann-Whitney の U 検定を用いる。

6.4.2 主要評価項目の解析

100 日非再発死亡率は競合リスク解析 (Fine-Gray) で評価する。

6.4.3 副次評価項目の解析

全生存率は Kaplan-Meier 法および Cox 比例ハザードモデルで評価する。主要解析では、CNI の運用方針（継続 vs. 減量／中止）を主要曝露とし、支持療法の実施有無を同時にモデルへ投入して短期転帰との関連を検討する。治療別の転帰はロジスティック回帰で評価する。死因はレジストリ分類に基づき、TA-TMA 関連死亡の累積発生および原因別死亡の分布を提示する。解析の層別因子の一つとして、aGVHD の発症の有無と時間的関係（先行／併存）を考慮する。

単変量解析として、P 値が 0.1 未満の独立変数に対して COX 比例ハザード回帰分析を行い、各因子の予測値を評価および比較する。

多変量解析として、Cox 比例ハザードモデルおよび Fine-Gray 回帰モデルを用い、p 値が 0.05 未満を有意と定義する。

その他、解析項目に応じて、適切な統計手法を用いる。

6.4.4 探索解析

なし

6.4.5 中間解析

なし

7. インフォームド・コンセント

7.1 インフォームド・コンセントの概要

本研究は、既存の情報のみを使用するため浜松医科大学、既存試料・情報の提供機関の HP 及び院内掲示を通じて試料・情報の利用目的を含む本研究についての情報を公開するとともに、これにより、研究対象者に当該試料・情報の利用の撤回が可能となる機会を提供する。

【情報公開文書における公開内容】

- ① 試料・情報の利用目的及び利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）
- ② 利用し、又は提供する試料・情報の項目
- ③ 利用又は提供を開始する予定日
- ④ 利用する者の範囲
- ⑤ 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- ⑥ 研究対象者又はその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用又は他の研究機関への提供を停止すること。
- ⑦ ⑥の研究対象者又はその代理人の求めを受け付ける方法
- ⑧ 外国にある者に対する試料・情報の提供

7.2 インフォームド・コンセントの手続き

研究対象者に対して情報公開文書によるオプトアウトを実施し、本研究についての情報を公開する。

7.3 説明文書の内容

本研究は情報公開文書によるオプトアウトのみで実施する研究であるため、該当しない。

8. 倫理的事項

8.1 遵守すべき諸規則

本研究に関するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」・「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」等の各関連規則を遵守して、本研究を実施する。

8.2 同意の撤回について

本研究は情報公開文書によるオプトアウトのみで実施する研究のため、同意書の取得はしないが、オプトアウトにて本研究へのデータ利用拒否の報告があった患者は、解析対象から除外する。

8.3 個人情報の保護

【加工方法】

本研究のために割り当てられた研究用 ID を用いる。提供を受けた個人情報を含む試料・情報は、研究責任者及び研究分担者（設置している場合は個人情報分担管理者）が責任をもって管理し、他の情報と照合しない限り特定の個人を識別できない状態に加工する。

【個人情報の管理方法】

研究に関する情報および個人情報の管理については他のコンピューターと切り離され、インターネットへの接続が不可能な専用のコンピューターを用いて行い、当該情報をコンピューターの内部記憶装置に保管して厳重に保管する。

他機関より本学が提供を受ける試料・情報の個人情報の取り扱い	
加工方法	他機関より提供を受ける試料・情報については、当該機関において、他の情報と照合しない限り特定の個人を識別できない状態に加工された上で、本学に送付される。
個人情報の管理方法	提供を受ける際は、研究責任者及び研究分担者が責任をもって管理し、研究責任者は当該試料・情報の提供を行う者によって適切な手続がとられていること等を確認する。また、研究責任者は本研究計画書を試料・情報の提供に関する記録として保管する。

【漏えい時の対応】

研究責任者及び研究分担者（設置している場合は個人情報分担管理者）が管理する個人情報を含む試料・情報について漏えい、滅失、毀損その他の個人情報の安全の確保に係る事実又は兆候を認識した場合は、「国立大学法人浜松医科大学個人情報管理規程」の規定に基づき、速やかに「保護管理者」に報告する。

8.4 研究より得られた結果等の説明

本研究では研究対象者本人からインフォームド・コンセントを受けることがないため、該当しない。

8.5 遺伝カウンセリングについて

本研究では、ヒトゲノムの遺伝子解析等は実施されないため該当しない。

9. 研究対象者に生じる負担・リスクへの配慮と利益

9.1 負担及びリスクについて

本研究は、通常の診療・ケア等の過程で集積される既存の試料・情報を収集するのみであり、研究対象者に研究実施を要因とする新たな負担・リスクは生じないため、該当しない。

9.2 利益について

本研究への参加もしくは試料・情報の提供に伴って、直接研究対象者に利益が生じることはないが、研究を通して将来的に、より患者に合った治療方針を立てることが可能になると考えられる。

10. データ（試料・情報）

10.1 試料・情報の収集

試料・情報の別	利用の有無・種別・詳細
試料 (人体から取得される検体等)	<input checked="" type="checkbox"/> 使用しない
	<input type="checkbox"/> 既存のもの（通常診療等の過程で集積される残検体等）を使用する (詳細記載欄)
	<input type="checkbox"/> 研究目的で新たに採取する（通常診療の実施時に上乗せで採取する場合を含む） (詳細記載欄)
	<input type="checkbox"/> 使用しない
	<input checked="" type="checkbox"/> 既存のもの（通常診療等の過程で集積されるカルテ情報等）を使用する
情報	1. 100 日非再発死亡率、全生存率、TA-TMA 発症率
	2. 患者背景（疾患・移植時の病期、年齢、性別、先行感染・aGVHD といった既知の TA-TMA 発症リスクの有無など）
	3. 治療背景（前処置強度、ドナー種類、移植年代、aGVHD 併存時の CNI 運用、TA-TMA に対する治療など）
	4. 転帰（死因を含む）
	<input type="checkbox"/> 研究目的で新たに収集する
	(詳細記載欄)

10.2 試料の保存・破棄

本研究では、試料（人体から取得される検体）は使用されないため、該当しない。

10.3 情報の保存・破棄

研究責任者は、研究に係る情報を紙で保存するものは、電子錠で入退室が管理された輸血細胞治療部内の書庫に保管する。電子データで保存する情報及び必須文書は、パスワードでロックされたパソコンに保管する。紙及び電子データは、所定の期間（当該研究の結果の最終の公表について報告された日から少なくとも10 年を経過する日までの期間）適切に保管する。廃棄の方法は、紙による情報はシュレッダーにより廃棄

し、コンピューターに入力保存したデータは電子的に廃棄する。

10.4 同意撤回時の試料・情報の廃棄

紙による情報を使用する場合は直ちにシュレッダーにより廃棄し、コンピューターに入力保存したデータは直ちに電子的に廃棄する。試料を使用する場合は符号の付いたラベルをはがした上で、通常診療に準じた方法で廃棄する。ただし、論文等で報告済みの場合では、試料以外の研究結果は他の情報と照合しない限り特定の個人を識別することができない状態にして保管する。

10.5 試料・情報の品質管理の方法

浜松医科大学の「人を対象とする生命科学・医学系研究に係る試料及び情報等の保管に関する標準業務手順書」に従う。具体的には、研究者等は、情報等を正確なものとし（研究対象者が作成する記録等が正確に作成されたことを確認することを含む）、研究責任者は、人体から取得された試料及び情報等を保管するときは、本手順書に基づき、研究者等が情報等を正確なものにするよう指導・管理し、人体から取得された試料及び情報等の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行い、情報等が規定された保存義務期間中に紛失又は廃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に、必要な措置を講じる。

10.6 試料・情報の共同研究機関等との間の授受について

本研究における各共同研究機関等の間での試料・情報の授受は、以下の通りに行われる。

<u>授受が行われる試料・情報の項目</u>	「10.1 試料・情報の収集」に記載のとおり。
<u>取得の経緯</u>	TRUMP データベースに登録された症例
<u>試料・情報の提供方法</u>	個人が特定できない状態に加工されたデータを excel file で送付（パスワードをかけた状態でメールで送付）
<u>提供先の機関の名称及び研究責任者氏名</u>	浜松医科大学医学部附属病院 内科学第三講座 永田泰之
<u>提供元の機関の名称及び研究責任者氏名</u>	日本造血細胞移植データセンター 岡本真一郎

11. 研究機関の長への研究の報告内容及びその方法

以下の項目に該当する場合には、文書を用い研究責任者より研究機関の長に報告する。

- ① 重篤な有害事象が発生した場合
- ② 研究計画書の変更を行う場合
- ③ 終了若しくは中止する場合
- ④ 研究責任者・研究分担者の変更を行う場合
- ⑤ 研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を年1回報告する。
- ⑥ その他

12. 研究資金及び利益相反

研究資金	本研究は、奨学寄附金、研究助成金(内科学第三講座)を用いて実施する。
利益相反の状況	本研究の計画・実施または報告において、研究の結果及び結果の解釈に影響を及ぼすような「起こり得る利益の衝突」はない。また、研究の実施が研究対象者の権利・利益を損ねることはない。

13. 研究計画の登録及び研究結果の公表

□ 研究対象者の登録を開始する前に、 研究計画の登録を行う	登録先
	<input type="checkbox"/> UMIN
	<input type="checkbox"/> jRCT
☑ 研究計画の登録は行わない	理由
	<input checked="" type="checkbox"/> 介入を伴う研究ではないため
	<input type="checkbox"/> その他 ()

結果の公表について	作成(発表)者: 研究責任者または分担者 作成(発表)時期: 2027年9月30日まで 発表方法: 学会発表(日本造血・免疫細胞療法学会総会など)、論文投稿(Bone Marrow Transplantationなどの国際雑誌)
-----------	--

14. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

本研究に関し、研究対象者及びその関係者から相談等があった場合には、研究責任者・研究分担者にて誠意をもって対応する。

15. 代諾者等からのインフォームド・コンセントについて

代諾者の有無及び設定理由	本研究では、代諾者よりインフォームド・コンセントを受けることは無いため、該当しない。
--------------	--

16. インフォームド・アセントについて

本研究では、研究対象者に対して情報公開文書によるオプトアウトのみを実施し、インフォームド・コンセントを受けないため、該当しない。

17. 緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の取扱い

本研究は、研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況で実施されることは想定されないため、該当しない。

18. 研究対象者の費用負担、医療費の補助、謝礼

【費用負担について】

この研究への参加に伴い、研究対象者に費用負担が生じることは無い。

【謝礼の有無】

研究参加に対する金銭的謝礼はない。

19. 有害事象・不具合の対応

19.1 有害事象発生時の対応

本研究では、通常の診療・ケア等の過程で集積される既存の試料・情報を収集するのみであり、研究実施を要因とする有害事象・不具合は生じ得ないため、該当しない。

19.2 重篤な有害事象・不具合への対応

本研究は、侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究ではないため該当しない。

20. 健康被害の補償及び保険への加入

本研究では、通常の診療・ケア等の過程で集積される既存の試料・情報を収集するのみであり、研究実施を要因とする健康被害は生じ得ないため、該当しない。

21. 臨床研究終了後の研究対象者への対応

本研究は、通常の診療を超える医療行為を伴う研究ではないため、該当しない。

22. 研究計画書及び個人情報の開示

22.1 研究計画書等の開示

研究責任者は、研究対象者等の求めに応じて研究計画書及び研究の方法に関する資料を提供又は閲覧できるようにする。

22.2 個人情報の開示

研究対象者等から、保有する個人情報のうちその本人を識別することができるものについて、開示（保有する個人情報にその本人が識別されるものが存在しない場合に、その旨を通知することを含む）を求められた場合には、当該研究機関の開示手順に従い、請求者に対し、遅滞なく、該当する個人情報を開示すること。

23. 研究に関わる業務の外部委託

本研究では業務の外部委託は実施しない。

24. 本研究で得られた試料・情報を将来の研究に用いる可能性

本研究で得られた試料・情報を別の研究に二次利用する可能性がある。改めてその研究計画について、倫理審査委員会及び研究機関の長による承認が得られた上で利用する。研究対象者は、実施される研究及び提供先となる研究機関に関する情報を浜松医科大学ホームページで確認できる。（URL：<https://www.hama-med.ac.jp/research/disclosure-info/index.html>）

25. モニタリング及び監査等

本研究は、侵襲（軽微な侵襲を除く）及び介入を伴う研究ではないため、モニタリング及び監査は実施しない。

26. 成果の帰属

本研究により得られた結果、データ、知的財産権は、浜松医科大学に帰属する。

27. 参考資料・文献リスト

1. S Vasu et al. Blood. 2025;146:638–646
2. Li A et al. Hematology Am Soc Hematol Educ program. 2024:206–213
3. 造血幹細胞移植ガイドライン SOS/TA-TMA（第2版） 2022年
4. Li A et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25:570–576
5. Uderzo C et al. Transplantation. 2006;82:638–644
6. Oran B et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2007;13:469–477
7. Matsui H et al. Blood Adv. 2020;4:3169–3179
8. Corti P et al. Bone Marrow Transplant. 2002;29:542–543
9. Fujiwara H et al. Transfusion. 2016;56:886–892

以上

研究の実施体制

【研究実施機関】	浜松医科大学
【研究責任者】	浜松医科大学医学部附属病院 内科学第三講座 血液内科 永田泰之(研究統括)
【研究分担者】	浜松医科大学 内科学第三講座 血液内科 高木文智(研究立案、データ解析、データマネージメント、論文作成)
【個人情報分担管理者】	該当なし
【本研究における役割】	研究を実施し、機関内の研究実施の責任、及び、研究責任者として研究の推進、安全管理、結果の取り纏めなどを行い、研究全体の責任を負う。

【既存試料・情報提供機関】	日本造血細胞移植データセンター
【提供担当者】	(所属) 慶應義塾大学医学部 血液内科 (氏名) 岡本真一郎