

「軽症」と判断されており、現実的には緊急報告を実施すべき必要性は低いものであると考えられた。従って、試験の安全性を確保しつつ効率的に実施するためには、未知であっても軽症の有害事象に関しては緊急報告の義務を設けず、定期的にデータセンターにおいて報告有害事象のレビューを行い、必要に応じて頻度データを添付した有害事象報告を試験実施施設にフィードバックする形態が適切であると思われた。また、複数の薬剤、治療手段、生物学的製剤を組み合わせる造血幹細胞移植などの領域においては、単一の薬剤の販売許可を得るための企業主導試験とは異なり、試験対象が複数の薬剤、治療手段、生物学的製剤の組み合わせであることが多い。そのため、有害事象の既知、未知の判断の拠り所となる単一の「試験薬概要」といった文書は存在しないため、その判断根拠に明確な基準は存在しない。しかし、本当に未知の有害事象が見られた場合には、すみやかにその情報を収集し、試験実施施設にフィードバックすることは安全面の確保の上で重要であることから、その解決法は単純ではない。現時点では、試験実施計画書で規定した薬剤の添付文書の記載に基づいて未知、既知の判断を実施し、観察された未知の有害事象に関しては頻度とともに参照可能なデータベースに蓄積し、将来の臨床試験の際の判断根拠として用いることが可能なように整備していくことが一つの解決策であると思われた。本試験では薬剤の適応承認を目指すものであるため、併用薬情報についても審査の段階で必要と思われるために網羅的な情報収集を実施している。しかしその報告量は膨大であり、多数例の第三層比較試験などにおいては取り扱うデータが更に膨大となる。研究者主導の臨床試験をサポートする試験コーディネーターが殆どの施設で利用できない状況を考えると、併用薬情報の報告義務が試験実施施設の

診療の妨げとなるほどの多大な業務となる可能性が高い。従って高カロリー輸液を行った場合にはそのカロリー数と実施日数のみの報告とし、ビタミン剤などについては報告不要とするなど、真に必要な情報とそうでないものをあらかじめ規定した上で、報告義務を緩和することが今後必要であると考えられた。

#### D. 考察

営利目的の企業が実施する試験においては、データの信頼性確保はデータの改ざんや隠ぺいなどを未然に防止するために、懲罰的な規定を必要とするという一面を持っている。一方、研究者主導型研究においては、データの信頼性を下げる要因としては、報告が面倒であるといった報告者の怠慢による要因が主要なものであり、営利を目的とした改ざんや隠ぺいが実施される可能性は低いものと思われる。従って、企業が営利目的に信頼性を逸脱する行為を行うことを律する性格を持ち合わせた GCP とは質の異なる信頼性確保の方法論の確立が必要であると思われる。但し、この場合研究者が持ち得る、全ての利害関係を透明化し、これに関する情報の公開を義務づけることが必要であると考えられる。

#### E. 結論

研究者の利害関係の透明化を前提とし、研究者主導型臨床試験においては、企業主体の試験とは異なる信頼性確保のためのルールづくりはわが国における市販後臨床試験の充実のための急務である。

#### F. 健康危険情報 特記すべきことなし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

森 慎一郎, 《EBM を理解するためのやさしい臨床統計の知識》やさしい臨床統計 Q&A

臨床雑誌「内科」89 巻第 6 号 Page1003

森 慎一郎、同種造血細胞移植の今後の展望  
分子細胞治療 1 巻第 3 号 Page315

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

<研究成果の刊行に関する一覧表>

Shimokawa T, Takaue Y, Kawano Y, et al. Successful umbilical cord blood transplantation in an infant with ALL who failed initial autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Med Pediatr Oncol*, 38:60-61, 2002.

Nakai K, Takaue Y, et al. Suspected delayed immune recovery against cytomegalovirus after allogeneic blood stem cell transplantation with a reduced-intensity regimen. *Bone Marrow Transplant*, 29:237-241, 2002.

Saito T, Kanda Y, Takaue Y, et al. Therapeutic potential of a reduced-intensity preparative regimen for allogeneic transplantation with cladribine, busulfan and anti-thymocyte globulin against advanced/refractory acute leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res*, 8:1014-1020, 2002.

Ohnishi M, Kanda Y, Takaue Y, et al. Limited efficacy of lamivudine against hepatitis B virus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transplantation*, 73:812-815, 2002.

Kanda Y, Takaue Y, et al. Response-oriented pre-emptive therapy against cytomegalovirus disease with low-dose ganciclovir: a prospective evaluation. *Transplantation*, 73:568-572, 2002.

Akiyama Y, Takaue Y, et al. Identification of HLA-A24-restricted CTL

epitope encoded by the matrix protein pp65 of human cytomegalovirus. *Immunol Lett*, 83:21-30, 2002.

Nagatoshi Y, Kawano Y, Takaue Y, et al. Hematopoietic and immune recovery after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation and bone marrow transplantation in a pediatric population. *Pediatric Transplant*, 6:319-326, 2002.

Kanda Y, Takaue Y, et al. Impact of stem cell source and conditioning regimen on erythrocyte recovery kinetics after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from an ABO-incompatible donor. *Br J Haematol*, 118:128-131, 2002.

Hamaki T, Takaue Y, et al. Successful allogeneic blood stem cell transplantation for aplastic anemia in a patient with renal insufficiency requiring dialysis. *Bone Marrow Transplant*, 30:195-198, 2002.

Lee JJ, Takaue Y, et al. The role of PGE2 in the differentiation of dendritic cells: how do dendritic cells influence T cell polarization and chemokine receptor expression ? *Stem Cells*, 20:448-459, 2002.

Nakai K, Takaue Y, et al. Chimerism induction and delayed onset of cytomegalovirus (CMV) infection after allogeneic reduced-intensity stem cell transplantation (RIST). *Blood*, 100:2674-2675, 2002.

Nakai K, Takaue Y, et al. Primary cutaneous aspergillosis caused by *Aspergillus ustus* following reduced-intensity stem cell transplantation. *Ann Hematol*, 81:593-596, 2002.

Kami M, Takaue Y, et al. Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants. *N Engl J Med*, 347:1624, 2002.

Nakai K, Takaue Y, et al. The feasibility of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a related donor with HLA one-antigen with or without one-allele mismatch. *Haematologica*, 88:115-117, 2003.

Watanabe T, Takaue Y, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on bone metabolism during peripheral blood stem cell mobilization. *Int J Hematol*, 77:75-81, 2003.

Miura Y, Thoburn CJ, Bright EC, Chen W, Nakao S, Hess AD. Cytokine and chemokine profiles in autologous graft-versus-host disease (GVHD): interleukin 10 and interferon gamma may be critical mediators for the development of autologous GVHD. *Blood*, 100:2650-2658, 2002.

Terasaki Y, Okumura H, Ohtake S, Nakao S. Accelerated telomere length shortening in granulocytes. A diagnostic marker for myeloproliferative diseases. *Exp Hematol*, 3: 1399-1404, 2002.

Nakao S. Identification of novel minor histocompatibility antigens responsible for graft-versus-leukemia (GVL) effect on chronic myeloid leukemia: usefulness of determining the clonotype of T cells associated with GVL effect after donor leukocyte infusion. *Int J Hematol*, 76:274-276, 2002.

Takami A, Ishiyama K, Asakura H, Shiobara S, Nakao S. Chronic graft-versus-host disease following allogeneic peripheral blood and bone marrow stem cell transplants: a single center experience. *Haematologica*, 87:664-666, 2002.

Watanabe T, Takaue Y, Kawano Y, Koike K, Kikuta A, Imaizumi M, Watanabe A, Eguchi H, Ohta S, Horikoshi Y, Iwai A, Makimoto A, Kuroda Y and the PBSCT study group of JAPAN. HLA-identical sibling peripheral blood stem cell transplantation in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant*, 8:26-31, 2002.

Ishikawa Y, Kashiwase K, Akaza T, Morishima Y, Inoko H, Sasazuki T, Kodera Y, and Juji T: Polymorphisms in TNFA and TNFR2 affect outcome of unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 29:569-575, 2002.

Hamaguchi M, Yamada H, Gondo H, Takemoto Y, Morishima Y, Kodera Y: Retrospective Study on the Impact of Hepatitis B and Hepatitis C Virus Infection on Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Japan. *International Journal of Hematology*, 75:324-331, 2002.

Nishimori M, Yamada Y, Hoshi K, Akiyama Y, Hoshi Y, Morishima Y, Tsuchida M, Fukuhara S, and Kodera Y: Health-related quality of life of unrelated bone marrow donors in Japan. *LOOD*, 99:1995-2001, 2002.

Morishima Y, Sasazuki T, Inoko H, Juji T, Akaza T, Yamamoto K, Ishikawa Y, Kato S, Sao H, Sakamaki H, Kawa K, Hamajima N, Asano S, and Kodera Y, for the Japan Marrow Donor Program: The clinical significance of human leukocyte antigen (HLA) allele compatibility in patients receiving a marrow transplant from serologically HLA-A, HLA-B, and HLA-DR matched unrelated donors. *BLOOD*, 99:4200-4206, 2002.

Kojima S, Matsuyama T, Kato S, Kigasawa H, Kobayashi R, Kikuta A, Sakamaki H, Ikuta K, Tsuchida M, Hoshi Y, Morishima Y, and Kodera Y: Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors :the Japan Marrow Donor Program. *BLOOD*, 100: 799-803, 2002.

Naoe T, Tagawa Y, Kiyoi H, Kodera Y, Miyawaki S, Asou N, Kuriyama K, Kusumoto S, Shimazaki C, Saito K, Akiyama H, Motoji T, Nishimura M, Shinagawa K, Ueda R, Saito H and Ohno R: Prognostic significance of the null genotype of glutathione S-transferase-T1 in patients with acute myeloid leukemia : increased early death after chemotherapy. *Leukemia*, 16:203-208, 2002.

K Yakushiji, H Gondo. et al. Monitoring of cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation: comparison of an antigenemia assay and quantitative real-time polymerase chain reaction. *Bone Marrow Transplant*, 29:599-606, 2002.

K Shide, H Gondo. et al. Dynamics of Epstein-Barr virus load in pyothorax-associated lymphoma. *J Med Virol*, 2003 (in press)

Reddy P, Teshima T, et al., Interleukin-18 preserves perforin dependent graft-versus-leukemia effect after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*, 100:3429-3431, 2002.

Pretreatment of donors with interleukin-18 attenuates acute graft-versus-host disease via STAT6 and preserves graft-versus-leukemia effects. *Blood*, 2003. (online published)

20020462

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、  
P.41-P.43の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。