

が多数挙げられた。各種の調査研究に際しては、全国多数の施設および関連機関から快いご協力を得ることができたことを記して感謝する。

F. 健康危険情報

特記すべき健康危険情報はなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表および 2. 学会発表について、本報告書の巻末に一括して取りまとめた。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得（予定を含む）

- 1) 選択的増殖性を付与する遺伝子（小澤敬也）出願番号：特願平 8-47796
- 2) 抑制性 NK 細胞受容体陽性細胞の増殖法（今村雅寛）
- 3) AAV ベクター作製過程の改良（大西一功）
- 4) 白血病、前白血病又は非白血病性悪性血液疾患の判定方法及び診断薬（堀田知光）
出願番号：特願 2002-106786



厚生労働科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業

特発性造血障害に関する調査研究班

(班長 小峰光博)

および

重点研究:骨髄異形成症候群に対する新規治療法の開発に関する研究班

(班長 平井久丸)

平成14年度

第1回 合同班会議総会

…… 平成14年7月19日(金) ……

☆ 会議予定 ☆

9:00~11:30 合同班員会議(山之内製薬 本社 8階 会議室)

11:30~12:30 昼食(お弁当を準備いたしますので、御参加の方は時間内に2階ホールでお召し上がりください。)

12:30~17:15 平成14年度第一回合同班会議総会



プログラム

- | | | | |
|----|--------------------|---------------|----------|
| 1. | 開会の辞 (5分) | (12:30-12:35) | 小峰 光博 |
| 2. | 厚生労働省挨拶 (10分) (予定) | (12:35-12:45) | 健康局疾病対策課 |

<< 班長報告 >>

< 12:45-1:15 >

- | | | | |
|----|-------------------------|---------------|------|
| 3. | MDS 班の研究経過と今後の方向性 (10分) | (12:45-12:55) | 平井久丸 |
| 4. | 特発性造血障害班 班長報告 (20分) | (12:55-1:15) | 小峰光博 |

<< 3年間の研究計画の提案と討論 (その1) >> <1:15-2:25> 座長 小峰光博

- | | | | |
|----|---|-------------|-------------|
| 5. | 国立病院の造血障害診療と班研究の関係 (10分) | (1:15-1:25) | 大橋春彦, 村手 隆 |
| 6. | 再生不良性貧血の研究計画 (10分) | (1:25-1:45) | 浦部晶夫 |
| | 討論 10分 | | |
| 7. | 再生不良性貧血と類縁疾患における免疫病態の治療前診断:
プロスペクティブ研究の提案 (7分) | (1:45-1:55) | 中尾眞二 |
| | 討論 3分 | | |
| 8. | 自己免疫性溶血性貧血の研究計画 (7分) | (1:55-2:05) | 梶井英治, 亀崎豊実 |
| | 討論 3分 | | |
| 9. | 発作性夜間ヘモグロビン尿症の研究計画 (10分) | (2:05-2:25) | 金倉 譲, 西村 純一 |
| | 討論 10分 | | |

<< 3年間の研究計画の提案と討論 (その2) >> <2:25-3:35> 座長 内山 卓

- | | | | |
|-----|--|-------------|-------------|
| 10. | 不応性貧血の研究計画 (10分) | (2:25-2:45) | 内山 卓, 通山 薫 |
| | 討論 10分 | | |
| 11. | 不応性貧血におけるビタミン K2 単独療法ならびにビタミン K2 と D3 併用療法の有効性に
関する臨床試験 (10分) | (2:45-3:05) | 宮澤啓介, 大屋敷一馬 |
| | 討論 10分 | | |

12. 不応性貧血の診断基準、治療指針などについて (7分) (3:05-3:15) 朝長万左男
討論 3分

13. 骨髄線維症の研究計画 (10分) (3:15-3:35) 原田実根
討論 10分

***** コーヒーブレイク (10分) (3:35-3:45) *****

<< MDS 班の報告と提案 >> < 3:45- 4:05 > 座長 平井久丸

14. 網羅的発現解析による MDS 病期進行関連遺伝子の同定 (10分)
(3:45-3:55) 間野博行

15. 骨髄異形成症候群(MDS)における遺伝子異常の網羅的解析に関する研究 (5分)
(3:55-4:00) 小川誠司, 平井久丸

16. t(1;7)(p11;q11) 転座および-7/-7qの臨床像の比較に関する共同研究 (5分)
(4:00-4:05) 小川誠司, 南谷泰仁, 平井久丸

<< 3年間の研究計画の提案と討論(その3) >> <4:05- 5:10> 座長 中畑龍俊

17. 小児造血障害領域の研究計画 (10分) (4:05- 4:25) 中畑龍俊
討論 10分

18. Fanconi 貧血における遺伝子解析 (10分) (4:25-4:40) 山下孝之、浅野茂隆
討論 5分

19. 重症再生不良性貧血に対する造血幹細胞移植の再検討 (10分) (4:40-4:55) 小島勢二
討論 5分

20. 遺伝子治療領域の研究計画 (10分) (4:55-5:10) 小澤敬也
討論 5分

21. 閉会の辞 (5分) (5:10-5:15) 小峰光博

ご出席に際して：

1. 11：30 より、昼食を準備しています。ご自由に召し上がってください。
2. 受付で記帳をお願いします。スライド、OHP のほか、CD または MO(720 は不可)に落とした Windows のみ対応の PC プロジェクターが御利用いただけます。
3. 会場の座席は指定しませんので順につめて着席して下さい。
4. プロジェクターは 1 台です。
5. ご発言にはマイクを使用して下さい。
6. 駐車場はありませんので、車でのご来場はご遠慮下さい。
7. 印刷物は 100 部をご用意下さい。表紙の右肩に演題番号を口で囲んで示して下さい。

事務局連絡先：

「特発性造血障害に関する調査研究班」事務局

昭和大学藤が丘病院 内科血液 (〒227-8501 横浜市青葉区藤が丘 1-30)

Tel : 045-971-1151 (内線 6336 小峰光博、内線 6385 原田浩史)

Fax : 045-973-8833

E-mail : omine@med.showa-u.ac.jp (小峰光博)

「重点研究：骨髄異形成症候群に対する新規治療法の開発に関する研究班」事務局

東京大学医学部血液・腫瘍内科 (〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1)

Tel : 03-5800-6421

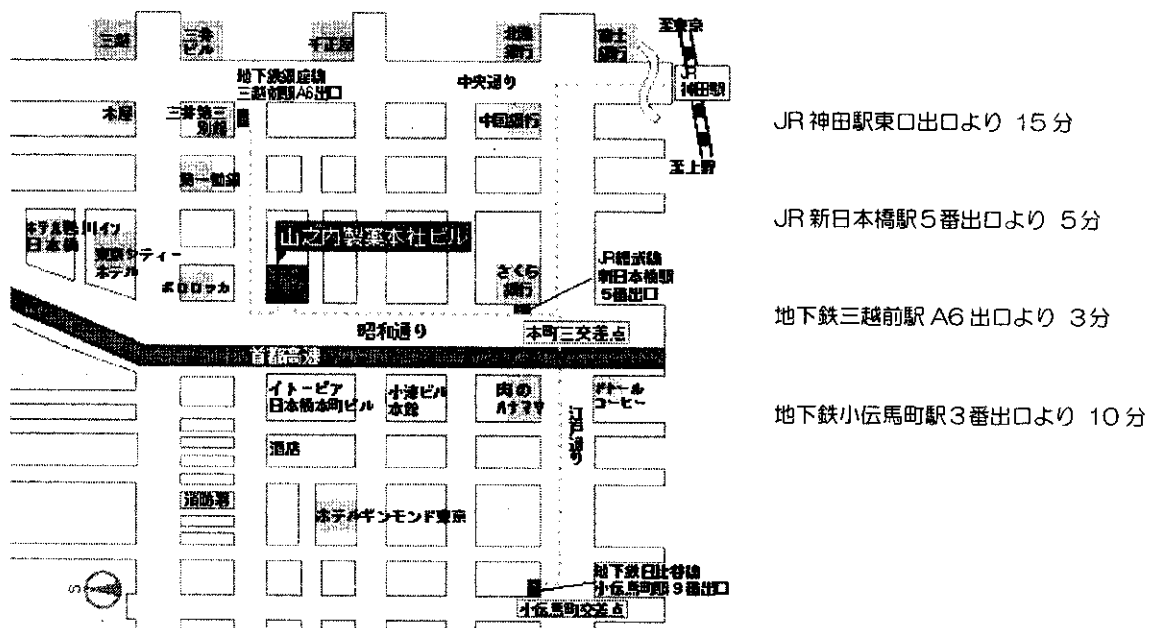
Fax : 03-5689-7286

E-mail : hhirai-ky@umin.ac.jp (平井久丸)

会場の御案内：

場 所 : 山之内製薬株式会社 本社 2 階ホール
(中央区日本橋本町 2-3-11)

連絡先 : Tel:03-3244-3000(代表)



その他の御案内：

- * 受付入口ドアの正面に手荷物置き場の部屋をご用意いたしております。御利用下さい(貴重品を除く)。
- * 会場内後部にドリンクサービスコーナーがございます。随時お飲物を提供しておりますので御自由に御利用下さい。(コーヒー・紅茶・緑茶・キャンディー)
- * 公衆電話は 1F の正面玄関脇にあります。



厚生労働科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業

特発性造血障害に関する調査研究班

(班長 小峰光博)

および

重点研究:骨髄異形成症候群に対する新規治療法の開発に関する研究班

(班長 平井久丸)

平成14年度

第2回 合同班会議総会

…… 平成15年1月24日(金) ……

☆ 会議予定 ☆

平成15年1月23日(木) 午後6:00~8:00 班員会議

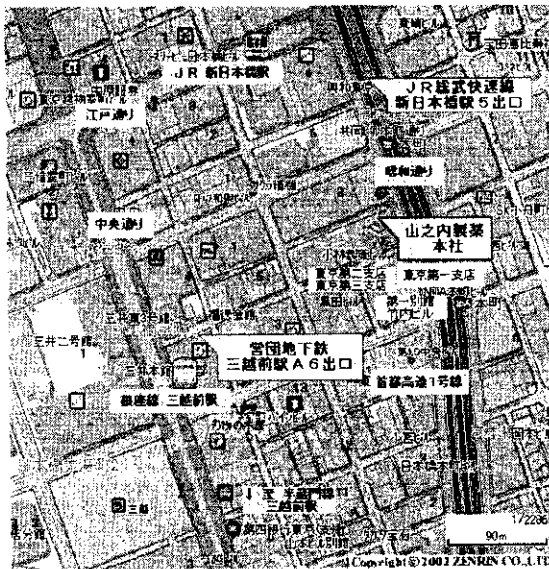
山之内製薬(株) 本社8階会議室

* ご出席いただく分担研究者の先生方には別途ご案内をいたします。

平成15年1月24日(金) 午前9:00~午後5:00 合同班会議総会

山之内製薬(株) 本社2階ホール

(昼食を準備いたします)



JR神田駅東口出口より15分

JR新日本橋駅5番出口より5分

地下鉄三越前駅A6出口より3分

地下鉄小伝馬町駅3番出口より10分

山之内製薬株式会社 本社2階ホール

東京都中央区日本橋本町2-3-11

Tel:03-3244-3000(代表)

事務局連絡先:

「特発性造血障害に関する調査研究班」事務局

昭和大学藤が丘病院 内科血液 (〒227-8501 横浜市青葉区藤が丘1-30)

Tel: 045-971-1151(内線6336小峰光博、内線6385原田浩史)

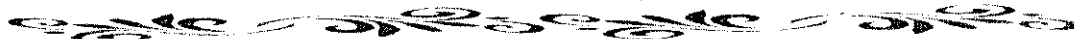
Fax: 045-973-8833 E-mail: omine@med.showa-u.ac.jp

「重点研究:骨髄異形成症候群に対する新規治療法の開発に関する研究班」事務局

東京大学医学部血液・腫瘍内科 (〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1)

Tel: 03-5800-6421

Fax: 03-5689-7286 E-mail: hhirai-ky@umin.ac.jp (平井久丸)



ブ ロ グ ラ ム

1. 開会の辞 (5分) 【9:00～9:05】 小峰光博
2. 厚生労働省挨拶 (10分) 【9:05～9:15】 健康局 疾病対策課
3. 班長報告 (15分) 【9:15～9:30】 小峰光博

骨髄線維症/幹細胞移植

25分

【9:30～9:55】

(座長) 原田実根

4. 骨髄線維症領域のまとめ (10分)
九州大学 病態修復内科学 原田実根、○下田和哉、石川文彦、権藤久司
久留米大学 第2内科 岡村孝
5. Fludarabine-based regimen による骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植 (10分)
岡山大学 病態制御内科学 谷本光音、○増田浩三、豊嶋崇徳、品川克至
九州大学 病態修復内科学 池田和真、原田実根

遺伝子治療領域

35分

【9:55～10:30】

(座長) 浅野茂隆

6. Fanconi 貧血 (FA) 蛋白 FANCA の変異体を用いた FA pathway の解析 (10分)
東大医科研・分子療法、ゲノム情報応用診断 浅野茂隆、○山下孝之、足立大樹
7. 選択的増幅遺伝子を利用した慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞遺伝子治療 (10分)
自治医科大学 内科学講座血液学部門、輸血・細胞移植 小澤敬也、原 武志、岡田真由美、高德正昭
大月哲也、花園 豊、○久米晃啓
8. 造血細胞への遺伝子導入をめざした AAV ベクター作製過程の改良 (10分)
浜松医科大学 第三内科 大西一功、○中村悟己

溶血性貧血

35分

【10:30～11:05】

(座長) 金倉 譲

9. 抗赤血球自己抗体の mimotope 同定へのアプローチ (10分)
自治医科大学 法医学・人類遺伝学 梶井英治、○亀崎豊実、小山田隆、熊田真樹、近江俊徳
奥田浩、岩本禎彦 昭和大学藤が丘病院 内科血液 小峰光博
10. 発作性夜間血色素尿症の発症機序について (10分)
大阪大学 微生物病研究所免疫不全 木下タロウ、○村上良子、前田裕輔、西村純一、井上徳光、泉井朋久
11. 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) におけるクローナルな拡大メカニズム (10分)
大阪大学 血液腫瘍内科 金倉 譲 大阪府立成人病センター研究所 ○井上徳光
大阪大学 微生物病研究所免疫不全 泉井朋久 大阪大学 血液腫瘍内科 桑山真輝
Duke 大学 西村純一 那智勝浦町立温泉病院 待井隆志
大阪大学 微生物病研究所免疫不全 木下タロウ

重点研究班 (平井班)

80分

【11:05～12:25】

(座長) 平井久丸

12. 重点研究班のまとめ (10分)
東京大学 血液・腫瘍内科 ○平井久丸
13. アンケート調査にもとづいた不均衡転座 der(1;7) の臨床病態の解析 (10分)
東京大学 血液・腫瘍内科 ○小川誠司、平井久丸
14. 白血病および MDS 細胞における FHIT 遺伝子のメチル化と発現に関する検討 (10分)
名古屋大学 難治感染治療部 ○直江知樹
15. MDS における染色体異常の発現解析 (10分)
自治医科大学 ゲノム機能 ○間野博行 自治医科大学血液学 小澤敬也
東京女子医科大学 血液内科 溝口秀昭 長崎大学原研内科 朝長万佐男

付 2 - 3

NTT 関東病院 血液内科 浦部晶夫

- 16. 骨髄異形成症候群における TEL アイソフォームの発現 (10 分)
獨協医科大学 血液内科 ○三谷絹子、佐々木光
- 17. プロテオミクスの手法を用いた MDS 特異的な蛋白質の同定の試み (10 分)
東京女子医科大学 血液内科 ○寺村正尚
- 18. ビタミン K2 および D3 併用による白血病細胞の分化誘導増強効果と分化に伴うアポトーシス抵抗性の獲得 (10 分)
東京医科大学 内科学第一講座 大屋敷一馬、○宮澤啓介、井口具隆、船渡甲太郎、後藤明彦
東京医科歯科大学 発生発達病態学 浅田 穰、水谷修紀

昼 食

(12 : 25 ~ 13 : 15)

(50 分間)

再生不良性貧血 (1)

35 分

【13 : 15 ~ 13 : 50】

(座長) 浦部晶夫

- 19. 再生不良性貧血領域のまとめ (10 分)
NTT 関東病院 血液内科 ○浦部晶夫
- 20. 臨床調査個人票の集計成績 (10 分)
昭和大学藤が丘病院 内科血液 小峰光博、○原田浩史
NTT 関東病院 血液内科 浦部晶夫
- 21. ELISA 法による血清 stem cell growth factor (SCGF) の定量系を用いた再生不良性貧血の診断および骨髄異形成症候群との鑑別法の確立 (10 分)
東海大学 血液腫瘍リウマチ内科 堀田知光、安藤 潔、○伊東千絵

再生不良性貧血 (2)

35 分

【13 : 50 ~ 14 : 25】

(座長) 小澤敬也

- 22. 再生不良性貧血に対する SCF と G-CSF の併用療法 (10 分)
NTT 関東病院 血液内科 ○浦部晶夫
- 23. 間期核 FISH 法を用いた再生不良性貧血における数的染色体異常の解析 (10 分)
埼玉医科大学 第 1 内科 別所正美、○矢ヶ崎史治、松田 晃
- 24. 微少 PNH 血球陽性骨髄不全患者の病態解析: クロナリティと免疫抑制療法に対する反応性 (10 分)
金沢大学 細胞移植学 ○中尾眞二、石山 謙、中条達也

再生不良性貧血 (3)

25 分

【14 : 25 ~ 14 : 50】

(座長) 村手 隆

- 25. 肝炎後再生不良性貧血に対する免疫抑制療法 (10 分)
名古屋大学 小児科 ○小島勢二 大阪市立総合医療センター小児科 大杉夕子、迫正廣
東邦大学 第 1 小児科 小原明、月本一郎 京都大学 小児科 中畑龍俊
小児再生不良性貧血治療研究会
- 26. 再生不良性貧血に対する ATG 療法に関するアンケート調査 (10 分)
国立名古屋病院 臨床研究センター ○大橋春彦、津下圭太郎、服部満美子、内海眞

coffee break

14 : 50 ~ 15 : 00

(10 分間)

不応性貧血 (1)

35 分

【15 : 00 ~ 15 : 35】

(座長) 内山 卓

- 27. 不応性貧血領域のまとめ (10 分)
京都大学 血液病態学 ○内山 卓

付2-4

28. 不応性貧血症例の新規登録 - 予後解析に向けて (10分)
川崎医科大学 検査診断学 通山 薫、○伊藤 満 京都大学 血液病態学 内山 卓、石川隆之
昭和大学藤が丘病院 内科血液 小峰光博
29. 低リスク骨髄異形成症候群に対するシクロスポリン療法の有効性に関する研究 - 中間報告 (10分)
京都大学 血液病態学 内山 卓、○石川隆之 川崎医科大学 検査診断学 通山 薫
昭和大学藤が丘病院 内科血液 小峰光博

不応性貧血 (2)

45分

【15:35~16:20】

(座長) 朝長万左男

30. MDS におけるテロメラーゼ活性の検討 (10分)
岩手医科大学 第3内科・第2病理 石田陽治、○八嶋亜紀子、前沢千早、増田友之、伊藤薫樹、槍澤大樹
31. MDS の病態進展と O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) 遺伝子メチル化の役割 (10分)
名古屋大学 保健学科 村手 隆
名古屋大学 分子細胞内科学 ○大野稔人、平賀潤二、杉崎千穂、木下朝博
32. 鉄芽球性貧血の姉妹例におけるクロナリティ解析 (10分)
群馬大学 第三内科 唐沢正光、○塚本憲史、三井健揮、前川 出、横濱章彦、野島美久
33. 骨髄異形成症候群における Survivin 遺伝子の発現解析 - 新しいスプライス・バリエーションの同定 (10分)
福井医科大学 第1内科 上田孝典、○吉田 明、今村 信

不応性貧血 (3)

35分

【16:20~16:55】

(座長) 中畑龍俊

34. MDS におけるシクロスポリンによる免疫抑制療法の機序解析 - MDS 由来 T 細胞株 K2-MDS によるアポトーシス誘導モデルを用いて (10分)
近畿大学血液・腎臓・膠原病内科 金丸昭久、○松田光弘、森田泰慶、嶋田高広
辰巳陽一、前田裕弘
35. CD11c+細胞による自己赤芽球前駆細胞の接着 (10分)
秋田大学 第3内科 澤田賢一、○深谷博志、鈴木世志子、小松田敦、廣川 誠、川端良成
高田五郎
中国医科大 肖 衛国
36. 不死化ヒト骨髄ストローマ細胞を用いた CD34 陽性細胞からの赤芽球増殖に関する検討 (10分)
札幌医科大学 内科学第4講座 新津洋司郎、○松永卓也

37. 閉会の辞 (5分)

小峰光博

ご出席に際して:

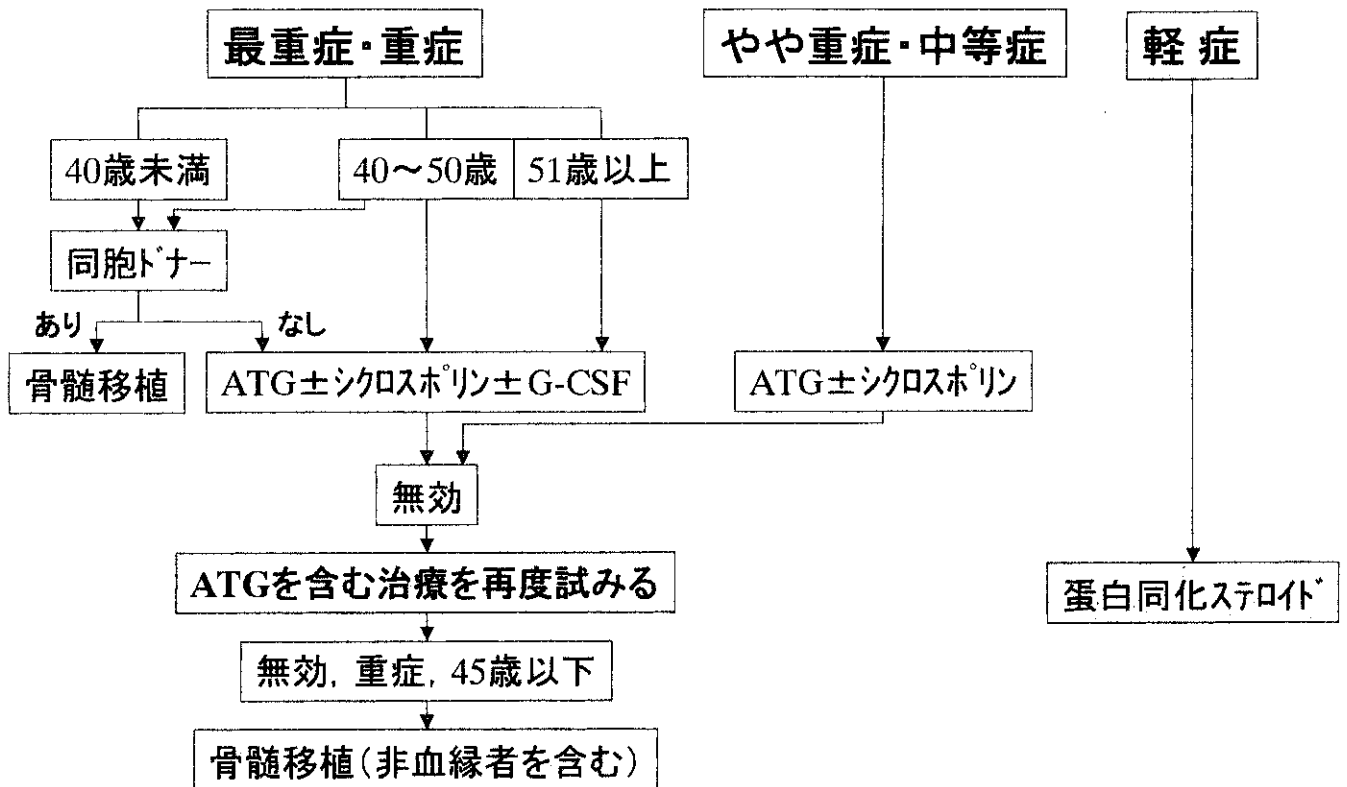
1. 受付で記帳をお願いします。スライド、OHPのほか、CDまたはMO(720は不可)に落としたWindowsのみ対応のPCプロジェクターが御利用いただけます。
2. 会場の座席は指定しませんので順につめて着席して下さい。
3. プロジェクターは1台です。
4. ご発言にはマイクを使用して下さい。
5. 駐車場はありませんので、車でのご来場はご遠慮下さい。
6. 印刷物は100部をご用意下さい。表紙の右肩に演題番号を口で囲んで示して下さい。

その他の御案内:

- * 受付入口ドアの正面に手荷物置き場の部屋をご用意いたしております。御利用下さい(貴重品を除く)。
- * 会場内後部にドリンクサービスコーナーがございます。随時お飲物を提供しておりますので御自由に御利用下さい。(コーヒー・紅茶・緑茶・キャンディ)
- * 公衆電話は1Fの正面玄関脇にあります。

成人再生不良性貧血の治療指針

(平成14年度研究班)



注)重症度分類は平成10年度の5段階区分によって示した。

再生不良性貧血と類縁疾患における免疫病態の治療前診断：
プロスペクティブ研究の提案

目的

再生不良性貧血およびその類縁疾患患者において以下の三つの検査項目が、免疫病態による良性骨髄不全のマーカーになりうるかどうかを検討する。

- ① PNH 血球の存在
- ② HLA-DRB1*1501 または*1502 の存在
- ③ クローン性の顆粒球集団が存在しない（女性患者のみ）

対象

ATG とシクロスポリンの併用療法、または ATG・シクロスポリンの各単独療法を予定している再生不良性貧血または再生不良性貧血が疑われる患者

方法

1. 患者の同意と施設の倫理委員会での承認を得たのち、男性患者では①、②のために EDTA 血として 5 ml、女性患者では①、②、③のために EDTA 血として 10 ml を金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学 中条達也まで 4℃の宅急便（着払い）で送付する。治療開始後 6 ヶ月目に①と③を再検する。
2. ATG とシクロスポリンの併用療法または ATG・シクロスポリンの各単独療法を行い、6 ヶ月後（シクロスポリン単独の場合は 3 ヶ月後）に効果を判定する。1 年に 1 回調査票を郵送することにより患者調査を行い、長期予後を明らかにする。
3. 各マーカーの有無と免疫抑制療法の効果・予後との関係を検討する。

症例登録・検査内容などについては下記までお問い合わせ下さい。

金沢大学医学部附属病院高密度無菌治療部 中条達也 または

金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学実験助手 吉田 愛

TEL 076-265-2274 または 2275

夜間 090-1638-4185（中条）

Fax 076-234-4252

E-mail tchuhjo@med3.m.kanazawa-u.ac.jp

免疫抑制療法に不応性/再発性の再生不良性貧血 に対するダナゾール療法

目的

免疫抑制療法が無効か、副作用のため使用できなかった重症または中等症再生不良性貧血例を対象として、ダナゾール単独療法の安全性と有効性を検討する。

Primary endpoint : 安全性の確認

Secondary endpoint : 有効性の確認

実施条件

- 1) 本臨床試験の実施について施設内の倫理委員会 (IRB) の承認が得られていること。
- 2) 患者の選択基準
 - A. 「厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班・再生不良性貧血の診断基準および重症度分類」により重症または中等症の特発性再生不良性貧血と診断され、同胞間の骨髄移植の適用が受けられず、ATG またはシクロスポリン投与後 12 週以上経過した時点で有効以上の血液学的改善がみられない患者か、合併症や免疫抑制剤の副作用などのために免疫抑制療法を施行できなかった患者
 - B. 免疫抑制療法後の再発例で、合併症のため再度の免疫抑制療法の施行が困難な患者
 - C. 文書による同意が得られているすべての年齢の患者(未成年者は法定代理人の同意が得られた患者)

投与方法

15 歳以上の患者に対してはダナゾール錠 (100 mg, 三菱東京製薬株式会社より試験薬として供与) 3 錠を毎食後分 3, 15 歳未満の患者に対しては 5mg/kg に近い量を分 1 または分 2 で連日内服し 12 週間継続する。試験薬は登録確認後事務局から登録施設に郵送する。

13 週以降の治療は各施設の判断に委ねる。

投与上の注意

本試験薬の投与開始は妊娠していないことを確認し、必ず月経周期第 2~5 日より行い、治療期間中はホルモン剤以外の方法で避妊させる。

症例の登録

担当医師は、必要事項を記入した患者登録票を、各施設の治験審査委員会の承認書とともに fax で事務局に送信することにより症例を登録する。

事務局：金沢大学医学部高密度無菌治療部

〒920-8641 金沢市宝町 13-1

TEL : 076-265-2274, 2275

FAX : 076-234-4252

担当：中条達也

自己免疫性溶血性貧血における自己抗体産生機構の遺伝子解析

自治医科大学 法医学・人類遺伝学 亀崎豊実、梶井英治
昭和大学 藤が丘病院内科血液 小嶋光博

1 研究目的と研究方法
自己免疫性溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia: AIHA) において、赤血球に対する自己抗体の大半が Rh ポリペプチド、バンド3 蛋白に反応することが知られている。しかしながら、なぜ自己抗体が産生されるのか、さらに微量の自己抗体の結合によって溶血を生じる Coombs 陰性 AIHA の病態はなぜ生じるのか、現在のところ不明である。そこで本研究では、まず、インフォームドコンセントに基づいて集められた AIHA 患者の末梢血から自己抗体、リンパ球、mRNA、DNA ならびに膜蛋白等を分離する。得られた試料を用いて、自己抗体特異性や自己反応性リンパ球の産生ならびに自己抗原蛋白群 (Rh30, RhAG, GPB, CD47, LW, band3, ankyrin, protein42, GPA) の変異を免疫学的ならびに分子生物学的に解析することにより、自己抗体の産生における自己抗原・自己抗体・自己反応性リンパ球の特性、さらに、抗体結合赤血球のマクロファージによる食食抑制の変化を明らかにする。さらに、AIHA に対する疾患特異的治療の開発を将来的な目的とする。

2 試料提供者および試料
研究協力機関を受診する自己免疫性溶血性貧血と診断された患者さんのうち本研究への協力を文書で同意していただいた方を試料提供者とする。また試料としては、これら患者さんに対して臨床に必要な際に採取する末梢血の一部 (EDTA またはヘパリン加末梢血 10ml 程度) を供与していただく。採取された試料は、検体採取施設において固有 ID を割り当て、さらに、自治医科大学個人情報管理者により連絡可能匿名化が行われる。研究実行者には疾患名、臨床検査データなどの研究に必要な情報と匿名化された ID のみが提示され、研究実行者はこれらの情報のもとで解析を行う。また、研究結果を公表する場合も、患者さん特定化の可能性が生じるような発表は行わない。

3 研究結果の公表
検討結果については、特発性造血障害に関する調査研究および学会で報告するとともに、学術雑誌に投稿する。

4 倫理委員会の審査について
本研究では、試料採取を行う各施設で遺伝子解析に関する倫理委員会の承認を得ていただく必要があります。倫理委員会申請に必要な書類のひな形を準備しておりますので、各施設の倫理委員会の要件に合わせて改変して申請して下さい。

5 検体の送付
ID を記入した検体解析依頼票に必要事項を記入の上、SRL の病院間メール (4℃) 等で下記にお送り下さい。
検体送付先: 自治医科大学法医学・人類遺伝学 亀崎豊実
E-mail: kmskt@jichi.ac.jp TEL: 0285-58-7342 FAX: 0285-44-4902

④ 予測される試料提供者に対する危険及び不利益
試料の量としては末梢血 10ml 程度であり、患者さんに対して臨床に必要な際に採取する末梢血の一部を供与していただく。このような採血量は臨床で一般的に行われる採血量であり、特に患者さんに不利益を与えるとは考えにくい。なお、血液採取は診断目的など臨床に必要な採血の一部を用いるものであり、研究目的のための患者さんよりの血液採取は行わない。また、患者さんは試料採取を拒否した場合でも、何ら臨床上の不利益を受けない。

④ 個人情報に関する保護の方法
本研究では、ヘルシキ宣言の内容、およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (文部省、厚生労働省、経済産業省、平成13年4月1日施行) に準拠し、臨床現場での患者-医師関係のもとにインフォームドコンセントに基づいて試料の提供を受け、本学個人情報管理者により匿名化することにより、個人情報保護を確保する。但し、研究の結果患者さんの臨床情報などが必要になる場合があるため、連絡可能型の匿名化とする。従来ボランティアに関しては連絡不可型の名義とする。研究実行者には疾患名、臨床検査データなどの研究に必要な情報と匿名化された ID のみが提示され、研究実行者はこれらの情報のもとで解析を行う。また、研究結果を公表する場合も、患者さん特定化の可能性が生じるような発表は行わない。

(3) 試料等の種類及び量
診断目的など臨床に必要な採血の一部 (末梢血 10ml 程度) を試料とする。

(4) 共同研究機関・共同研究者の職名と氏名
試料の遺伝子解析を、以下の共同研究機関において、以下の共同研究者が行う。
自治医科大学法医学・人類遺伝学 教授 梶井英治
助教授 岩本積彦
助手 亀崎豊実
(但し、研究の進展に伴い、研究協力施設および共同研究者が増加する可能性があり、その場合は追加申請を行う。)

(5) 研究責任者、インフォームド・コンセントのための説明書の所属・職名及び氏名
① 研究責任者
大学 _____ 教室 _____
② インフォームド・コンセントのための説明者
大学 _____ 教室 _____
大学 _____ 教室 _____

(6) インフォームド・コンセントのための手続き及び方法
研究対象となる患者さんには、本研究の目的・方法およびそのための血液をやや多め (約 10 ml) に採取することをあらかじめ主治医が説明する。その際に「血液を医学研究 (遺伝子解析) のために提供していただくお願いと説明」(添付書類 1) を対象者に渡すとともに、

(倫理審査関係書類ひな形)
研究計画書

課題名: 自己免疫性溶血性貧血における自己抗体産生機構の遺伝子解析

研究責任者の所属・職名
大学 _____ 教室 _____

(1) 試料提供者の選定方針
研究協力機関を受診する自己免疫性溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia: AIHA) と診断された患者さんのうち本研究への協力を同意していただいた方を試料提供者とする

(2) 研究の目的、意義、方法、期間、予測される結果、予測される試料提供者に対する危険及び不利益、個人情報に関する保護の方法
① 研究の目的
自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) において、赤血球に対する自己抗体の大半が Rh ポリペプチド、バンド3 蛋白に反応することが知られている。しかしながら、なぜ自己抗体が産生されるのか、さらに微量の自己抗体の結合によって溶血を生じる Coombs 陰性 AIHA の病態はなぜ生じるのか、現在のところ不明である。そこで本研究では、臨床現場での患者-医師関係のもとにインフォームドコンセントに基づいて集められた AIHA 患者における自己抗体産生機構に関する蛋白質の変異を解析し、自己抗体の産生における自己抗原・自己抗体の特性、さらに、抗体結合赤血球のマクロファージによる食食抑制の変化を明らかにする。

② 意義
AIHA における自己抗体産生機序ならびに微量の自己抗体結合が溶血を生じる Coombs 陰性 AIHA の病態が明らかになることにより、AIHA に対する疾患特異的治療法の開発が期待できる。

③ 方法
試料提供者の末梢血から mRNA、DNA ならびに蛋白を分離する。この試料を用いて、自己抗体産生機構関連蛋白質 (自己抗原蛋白群、自己抗体産生ヘルパーT細胞レセプターなど) の変異や自己抗体特異性、抗体結合赤血球のマクロファージによる食食の解析する。特に赤血球食食抑制蛋白である CD47 蛋白や自己抗原である Rh 蛋白・バンド3 蛋白などにおけるゲノム DNA レベルでの多型もしくは変異と赤血球食食 (溶血) の変化についての検討を行う。

④ 期間
研究期間は3年間、また採取試料数は患者さん 50 例を目標とする。

⑤ 予測される結果
AIHA 患者において、自己抗体産生ならびに溶血発症に關与する自己抗体産生関連蛋白質の異常が明らかになることが予測される。

同意書 (添付書類 2) に患者さんの署名をいただく。患者さんが研究目的の血液採取を拒否した場合は研究目的の血液採取は行わない。また、一旦同意した場合でも、同意撤回書 (添付書類 3) によりいつでも同意を取り消すことができ、採取された血液や遺伝子、その他解析結果等は速やかに廃棄される。

(7) インフォームド・コンセントを受けるための説明文書及び同意文書
別紙のとおり

(8) 代諾者を必要とする試料提供者が予定されている場合
AIHA の発症は小児期と 20 歳代、70 歳前後に多くみられ、試料提供者が未成年の場合が予想される。この場合は代諾者が必要となるが、①提供者が 16 歳以上の場合には、本人への説明と文書による同意を得、②16 歳未満の場合には、本人の理解力に応じて説明し、理解能力に応じた了承を得た代諾者が判断したのちに試料の提供を受けることを基本的な考え方とする。

(9) 遺伝情報の開示に関する考え方
研究の進み具合やその成果、学術的な意義は定期的に分かりやすい形で広く公表し、この場合も個人の情報が特定できるような情報はすべて慎重に伏せられ、匿名化されたうえで公表する。また、研究の過程で得られた遺伝子解析の結果に関しては、その遺伝子の異常が患者さんの病気の診断や治療に有用であることが明らかになったもので、かつ提供者の求めがあればそれに応じて説明するものとする。

(10) 研究実施前提供試料は使用しない。

(11) 他の研究実施機関から試料の提供は受けない。

(12) 試料の公的研究機関への提供
(4) に挙げた共同研究機関において倫理委員会の許可を得た後、(6) (7) に記載したインフォームドコンセント ((4) に挙げた共同研究機関への試料の送付と遺伝子解析に関する同意を含む) を得た患者さんからの血液を試料として (4) に挙げた共同研究機関へ提供する。

(13) 研究進行中の試料等の保管場所及び管理者
研究進行中の試料は自治医科大学法医学・人類遺伝学教室で保管し、自治医科大学法医学・人類遺伝学教室の研究責任者が管理者を兼ねる。

(14) ヒト細胞・遺伝子・組織バンクに試料等は提供しない。

(15) 試料等を廃棄する場合の方法及びその際の匿名化の方法
試料等を廃棄するにはすべて連絡不可型匿名化し、廃棄方法も個人を特定できない形で密閉容器に封入あるいは焼却処分するものとする。

(16) 遺伝カウンセリング

本研究の試料提供者は、自己免疫性溶血性貧血患者であり、現在、遺伝要因の関与の程度は明らかになっていない。従って、遺伝カウンセリングの必要性はない。ただし、試料提供者の希望があれば、主治医との相談の上、遺伝カウンセリングを受けていただく。

(17) 研究資金の調達方法

本研究は、厚生労働科学研究費補助金特定疾患研究事業特発免疫性造血障害に関する調査研究班（班長 小峰光博）より研究資金を受けている。

(倫理審査申請添付書1)

遺伝子解析研究（研究題目：自己免疫性溶血性貧血における自己抗体産生機構の遺伝子解析）への協力のお願いと説明文書

1 遺伝子と病気

「遺伝」とは、「親の体質が子に伝わること」です。「体質」には、顔かたち、体つきのほか、病気にかかりやすいことなどが含まれます。人の体の状態は、遺伝とともに、生まれ育った環境によって決まりますが、遺伝は基本的な部分で人の体や性格の形成に重要な役割を果たしています。「遺伝」に「子」という字が付き「遺伝子」となると、「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉になります。遺伝子の本体は「DNA」という物質です。「DNA」はA、T、G、Cという四つの塩基の連続した鎖です。塩基がいくつもつながって遺伝子になります。

1つの細胞の中には数万種類の遺伝子が散らばって存在しています。全ての遺伝情報を総称して「ゲノム」といいます。人体は約60兆個の細胞から成り立っていて、細胞の一つ一つに全ての遺伝子が含まれています。

遺伝子には二つの重要な働きがあります。一つは、精密な「体の設計図」です。受精した一つの細胞は分裂を繰り返して増え、一個一個の細胞が「これは目の細胞」、「これは口の細胞」と決まらながら、最終的には約60兆個まで増えて人体を形作ります。二つ目は、「種の保存」です。先祖から現在まで「人間」という種が保存されてきたのも、遺伝子の働きによります。

ほとんど全ての病気は、その人の生れながらの体質（遺伝要因）と病原体、生活習慣などの影響（環境因子）の両者が組合わさって起こります。遺伝要因と環境因子のいずれか一方が病気の発症に強く影響しているものもあれば、がんや動脈硬化のように両者が複雑に絡み合っているものもあります。遺伝要因は遺伝子の違いに基づくものですが、遺伝子の違いがあればいつも病気になるわけではなく、環境因子との組合せも重要です。

2 研究に協力するかどうかを考えるために

この研究は、自己免疫性溶血性貧血という病気に関係があるかもしれない遺伝子について、その構造や機能を解析し、実際に関係があるかどうかを調べることを目的としています。

あなたは、この病気にかかっていますが、あなたの血液を診療記録とともに、この研究に使用させていただきたいのです。

次に、あなたが、この研究に協力するかどうかを決めるために理解していただきたい事項について、順次説明します。

(1) 研究協力の任意性と撤回の自由

研究協力に同意するかどうかは任意です。あなたの自由意志で決めてください。協力に同意されてもされなくても、当院では同じように最善の医療を提供いたします。

いったん同意された場合でも、不利益を受けることなく、いつでも一方的に文書により同意を撤回することができます。その場合は提供いただいた血液や遺伝子解析の結果は破棄され、診療記録もそれ以降は本研究のために用いられることはありません。ただし、同意を撤回したとき既に研究結果が論文などで公表されていた場合や試料等が誰のものか完全に分からないようにする連絡不可能匿名化されていた場合など、血液や遺伝子解析の結果を破棄できないことがあります。

(2) あなたが選ばれた理由

この研究では、自己免疫性溶血性貧血の原因について調べますので、この病気の告知を受けた方に研究への協力を依頼しています。あなたは、自己免疫性溶血性貧血でありますので、研究への協力をお願いすることになりました。

(3) 研究の目的、意義、方法、期間、試料等の種類及び量

自己免疫性溶血性貧血は、自己の赤血球に反応する自己抗体によって、赤血球破壊（溶血）が亢進することにより生じる貧血の総称です。自己抗体の性状や基礎疾患により様々な臨床像を示します。自己抗体の特異性いわゆる自己抗原を同定し、多様な病態群を抗原の類から整理することは、抗赤血球自己抗体産生機構の解明や患者さんへの輸血時の適合血の選択、さらに病態特異的治療の開発への重要な鍵といえます。

赤血球に対する自己抗体の大半が Rh ボリペプチド、バンド3 蛋白質に反応することが知られています。しかしながら、なぜ自己抗体が産生されるのか、さらに微量の自己抗体の結合によって溶血がなぜ生じるのか、現在のところ不明です。そこで本研究では、自己免疫性溶血性貧血患者さんにおける自己抗体産生機構関連蛋白質の変異を自己抗原蛋白質（特に赤血球食細胞膜タンパク質である CD47 蛋白質）や自己抗体特異性、自己抗体産生ヘルパー細胞レセプターを中心に解析し、自己抗体の産生における自己抗原・自己抗体の特性、さらに、抗体結合赤血球のマクロファージによる貪食の変化を明らかにすることにより、自己免疫性溶血性貧血に対する疾患特異的治療法の開発を将来的な目的としています。

本研究は今後約3年間に患者さん約50名の方に御協力いただく予定です。提供していただく試料の量としては末梢血 10ml 程度であり、臨床に必要な検査の際に採取する末梢血の一部（約10ml）を提供していただき、共同研究機関である自治医科大学法医学・人類遺伝学教室において解析します。

(4) 研究責任者の氏名、職名及び所属名

本研究の責任者は、_____大学 _____ 教室の _____ が担当いたします。

(5) 予想される研究成果

本研究により、自己免疫性溶血性貧血において、自己抗体産生ならびに溶血発症に関与する自己抗体産生関連蛋白質の異常が見つかることが予想されます。

(6) 試料等を提供した人にとって予想される危険、利益及び不利益

提供いただく血液の採取は、臨床に必要な検査の採血の際に通常の方法で行ないますが、危険性はほとんどありません。

この研究の結果が、あなたに直接利益となるような情報はほとんどありません。まれに偶然、重大な病気との関係が見つかることがあります。そのときは、あなたやあなたの家族又は血縁者がその結果を知ることが有益であると判断され、_____大学倫理委員会等も同様と考えた場合に限り、担当医師から、あなたやあなたの家族又は血縁者に、その結果の説明を受けるかどうかについて問い合わせることがあります。

この研究では、研究者が誰の遺伝子を解析しているか分からないように、(8)で述べる匿名化などを行なって、個人情報を厳重に管理します。遺伝子解析の結果によっては、健康・結婚・保険への加入などに関して、現時点では予測できないような不利益が生じる可能性がないといえませんが、十分注意が必要です。

(7) 研究計画などを見たいとき

希望があれば、個人情報の保護や研究の独立性の確保に支障を来さない範囲内で、この研究計画の内容を見ることがあります。また、遺伝子調べの方法等に関する資料が必要な場合も用意いたします。

(8) 個人情報の保護

遺伝子解析の結果は、いろいろな問題を引き起こす可能性があるために、他人に洩れないように取扱いを慎重にしています。解析を開始する前に、あなたの血液や診療情報からは住所、名前等が削られ、代わりに新しい符号がつけられます。これを匿名化といいます。あなたとこの符号とを結びつける対応表は、共同研究機関の自治医科大学の個人情報管理室が厳重に管理します。これを連結可能匿名化といいます。こうすることによって、あなたの遺伝子の解析を行なう者には符号しか分からず、誰の遺伝子を解析しているのかわかりません。ただし、結果を本人に説明する場合には、個人情報管理室を通じてこの符号を元に戻します。

(9) 試料は、共同研究機関の自治医科大学法医学・人類遺伝学教室において保存され、遺伝子解析に使用されます。試料およびそれから得られた遺伝情報を共同研究機関の自治医科大学法医学・人類遺伝学教室以外の機関へ提供することはありません。

(10) 遺伝子解析結果の伝え方

この研究では、多くの方々の協力を得て、自己免疫性溶血性貧血について、DNA、RNA、蛋白質を調べるものです。この結果、なんらかの結果が見出されたとしても、その意義を明らかにし、実際に応用するには、更に多くの研究が必要です。したがって、あなた個人の病気の治療などに有益な結果が出る可能性は極めて低いので、あなたを含め、だれにも解析結果を開示することはありません。ただし、先に述べたように、偶然に重大な病気との関係が見つかり、あなたやあなたの家族又は血縁者がその結果を知ることが有益であると判断され、自治医科大学生命倫理委員会等も同様と考えた場合に限り、担当医師から、あなたやあなたの家族又は血縁者に、その結果の説明を受けるかどうかについて問い合わせることがあります。

(11) 知的財産権が生じたとき

遺伝子解析の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利は、大学や研究者等に属し、あなたには属しません。また、その特許権などにより経済的利益が生じる可能性があります。あなたはこれについても権利がありません。

(12) 研究成果の公表

ご協力によって得られた結果は、個人が誰であるか分からないようにした上で、学会や学術雑誌、データベースなどで公に発表されることがあります。

(13) 試料等の保存、使用及び廃棄の方法

提供いただいた血液は、共同研究機関の自治医科大学法医学・人類遺伝学教室において厳重に保管し、本研究のために使用されます。しかし、もし、あなたが同意していただければ、将来の研究のための貴重な資源として研究終了後も保管させていただきます。この場合も、(8)で説明した方法により、誰の試料が分からないようにしたまま、試料を使い切るまで保管します。試料を廃棄する場合は、匿名のまま密封容器に廃棄するか又は焼却処分します。将来、試料を医学研究に用いる場合には、改めて研究計画書を提出し、_____大学生命倫理委員会等の承認を受けます。

(14) 試料等をドナー細胞・遺伝子・組織バンクに提供することや一般的に研究資源として分譲することはありません。

(15) 遺伝カウンセリングの利用

病気のことや遺伝子解析に関しても、不安に思ったり、相談したいことがある場合は、遺伝カウンセリングを受けられます。担当医に申し出てください。

(16) 試料等の提供は無償・無報酬
 遺伝子解析は研究費によって行なわれますので、あなたが費用を負担することはありません。また、この研究への協力に対して、あなたへの報酬は支払われません。
 この研究の費用は、厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業特発性溶血性貧血に関する調査研究班（班長 小峰光博）によっています。

(17) 問い合わせ、苦情の受付
 この遺伝子解析研究についてのお問い合わせは、研究責任者までご連絡下さい。苦情がある場合は、_____大学 大学事務局 _____課（電話：_____）で受け付けます。

平成 年 月 日
 研究責任者：_____大学 _____
 〒 _____ 電話 _____

9

平成 年 月 日

本人の氏名 _____
 住所 _____
 電話 _____

本人又は代読者の署名又は記名・捺印 _____
 本人が16歳以上の未成年者の場合は、
 本人と代読者両方の署名又は記名・捺印 _____
 代読者の場合は本人との関係 _____
 代読者の住所 _____
 電話 _____

説明者の職名・氏名 _____
 説明者の署名又は記名・捺印 _____

11

(倫理審査申請添付書2) 遺伝子解析研究への協力の同意書
 遺伝子解析研究への協力についての同意書
 _____大学学長 _____ 殿

私は、遺伝子解析研究：研究題目自己免疫性溶血性貧血における自己抗体産生機構の遺伝子解析に関して、_____から説明文書を用いて説明を受け、その方法、危険性、分析結果のお知らせの方法等について十分理解しました。ついで、次の条件で研究に協力することに同意します。

説明を受け理解した項目（□の中に自分でチェックの印を付けてください）

- 遺伝子について
- 研究の協力は任意で協力しなくても不利益を受けないこと。同意の撤回も文書によって自由にできること。
- 研究の目的と方法
- 希望により研究計画書等を見ることができること。
- 試料等提供者にもたらされる利益と不利益
- 個人情報保護の方法
- 遺伝子解析結果の説明の方針
- 研究結果の公表
- 研究から財産権が生じても試料等提供者には帰属しないこと。
- 研究終了後の試料等の取扱の方針
- 解析に関する費用負担は無く、試料等の提供に対する報酬の支払いも無いこと。
- 希望により遺伝カウンセリングが受けられること。

1. 私は上記の項目のすべての□にチェックの印を記入した上で、私の提供する試料(血液)が、本遺伝子解析研究に使用されることに同意します。

本人又は代読者の署名又は記名・捺印 _____
 本人が16歳以上の未成年者の場合は本人と代読者両方の署名又は記名・捺印 _____

2. 上記1で同意された方は、下記の2-1又は2-2のどちらかを選択し、番号を先で囲み、署名又は記名・捺印してください。

2-1 提供する試料等を本研究のみに使用し、かつ本研究の終了時には速やかに放棄してください。

2-2 提供する試料等が本研究に使用されるとともに長期間保存され、自己免疫性溶血性貧血の病因解明のため、将来新たに計画・実施される遺伝子の解析を含む医学研究に使用されることに同意します。

本人又は代読者の署名又は記名・捺印 _____
 本人が16歳以上の未成年者の場合は本人と代読者両方の署名又は記名・捺印 _____

10

倫理審査申請添付書3) 同意撤回文書
 遺伝子解析研究への協力の同意撤回文書
 _____大学学長 _____ 殿

私は、先般、自己免疫性溶血性貧血に関する遺伝子解析研究（課題名自己免疫性溶血性貧血における自己抗体産生機構の遺伝子解析）への協力に同意致しましたが、この度、本同意を撤回したく、速やかに対処してください。

平成 年 月 日

署名または記名・捺印 _____ 印

撤回文書受け取り者の氏名及び職名 _____

撤回文書受け取り者の署名または記名・捺印 _____ 印

なお、本文書受け取り者は、研究責任者にこの旨、本文書とともに通達し、研究責任者は個人情報管理者の管理する対応表に基づき、該当する試料等を速やかに廃棄しなければならない。

12

厚生労働科学研究「特発性造血障害に関する調査研究」平成 14 年度第 1 回班会議
不応性貧血症例登録の継続について

主任研究者 小峰光博（昭和大学藤が丘病院内科血液）
分担研究者 内山 卓・石川隆之（京都大学血液病態学）
研究協力者 通山 薫（川崎医科大学検査診断学）

現況：1998 年以降の MDS 症例を登録中；染色体分析の詳細、合併症の記載、大まかな治療歴（既治療例の場合）、IPSS の評価を追加している。

2002 年 7 月 16 日現在、14 施設より 231 例（RA 86, RARS 15, RAEB 71, RAEB-t 37, CMML 16, AML 移行 3, 不明 3）

課題と対策：

- 1) WHO 分類への対応：調査票の一部修正により可能。（RA, RARS, RCMD, RCMD-RS, 5q-, RAEB-1, RAEB-2）
- 2) IPSS の検証：今後予後解析を進めれば可能
- 3) RAEB-t の意義付け：今回の調査では RAEB-t を含めて登録・解析し、その意義付けを問う
- 4) 異形成診断の標準化・定量化の必要性：必要に応じて登録症例の骨髄塗沫標本を借り受けてセントラルレビューを行う
- 5) 長期研究体制の必要性

目標：

本邦における質の高い MDS データベースの確立
国際分類（WHO, IPSS）の検証と班におけるあらたな病型分類の提案
MDS のあらたな層別化をはかり、治療指針の策定につなげる

登録に関する変更点：

登録の簡素化：フロッピーの他に記入用紙式や検査伝票コピーの添付も可とする
データベースの共有化と活用（登録に協力いただいた施設）

データ送付先：〒701-0192 岡山県倉敷市松島 577 川崎医科大学検査診断学
通山 薫 宛
TEL：086-462-1111（内線 6206） / FAX：086-462-1199
E-mail：ktohyama@med.kawasaki-m.ac.jp

特発性造血障害に関する調査研究班---不応性貧血症例登録表 02.7.17 改訂

/* 患者基本情報 */

患者イニシャル (姓・名) _____
 患者 ID 番号 _____
 生年月日 (西暦 YY.MM.DD) _____
 年齢 (才) _____
 性別 (男 : 1、女 : 2) _____
 初診年月日 (西暦 YY.MM.DD) _____
 診断確定年月日 (西暦 YY.MM.DD) _____
 FAB 病型 (RARS : 0、RAEB : 1、RA : 2、RAEBT : 3、CMML : 4) _____

/* 末梢血データ */

RBC (× 1 0 の 6 乗) _____
 Hgb (g/dl) _____
 Ht (%) _____
 Reticulo (%) _____
 WBC (× 1 0 の 3 乗) _____
 PLT (× 1 0 の 3 乗) _____
 Myeloblasts (%) _____
 Promyelocytes (%) _____
 Myelocytes (%) _____
 Metamyelocytes (%) _____
 Neutrophils (Stab & Seg) (%) _____
 Eosinophils (%) _____
 Basophils (%) _____
 Lymphocytes (%) _____
 Monocytes (%) _____
 Erythroblasts (/ 100WBC) _____
 Megakaryocytes (無 : 0、有 : 1) _____
 NAP rate (%) _____
 NAP score _____

/* 骨髄データ */

NCC (× 万 / μ l) _____
 cellularity (低 : 1、正 : 2、過 : 3) _____
 赤芽球系 (%) _____
 顆粒球系 (%) _____
 うち芽球 (%) _____
 うち前骨髄球 (%) _____
 単球系 (%) _____
 リンパ球 (%) _____
 巨核球 (0 : 著しい減少、1 : 減少、2 : 増減無し、3 : 増加、4 : 著しい増加) _____

付 4 - (3) - 3

/* 異形成所見 */

顆粒球系核異常 (0:無し、1:過小分葉、2:過分葉、3:1+2) _____

顆粒球系顆粒異常 (0:無し、1:顆粒減少、2:巨大Azur顆粒、3:1+2) _____

MPO陰性好中球 (0:無し、1:好中球の10%以下、2:10-50%、3:>50%) _____

異常顆粒球系細胞比率 (0:無し、1:顆粒球の10%以下、2:10-50%、3:>50%) _____

赤芽球系巨赤芽球様変化 (-:0, +:1) _____

赤芽球系核異常 (0:無し、1:多核、2:異常分葉、3:1+2) _____

PAS(+)Ebl (0:無し、1:赤芽球の10%以下、2:10-50%、3:>50%) _____

異常赤芽球比率 (0:無し、1:赤芽球の10%以下、2:10-50%、3:>50%) _____

Ringed Sidero (%、赤芽球のうち) _____

小型巨核球 (0:無し、1:あり) _____

単核巨核球 (0:無し、1:あり) _____

円形分離多核巨核球 (0:無し、1:あり) _____

異常巨核球比率 (0:無し、1:巨核球の10%以下、2:10-50%、3:>50%) _____

巨大血小板 (0:無し、1:あり) _____

/* 染色体所見 */

染色体異常 (無:0, 有:1, 施行せず/評価できず:-1) _____

(以下 FISH のデータも採用する) */

t(1;7) (無:0, 有:1) _____

inv(3)/t(3;3) (無:0, 有:1) _____

-5/5q- (無:0, 有:1) _____

-7/7q- (無:0, 有:1) _____

-5/5q-かつ-7/7q- (無:0, 有:1) _____

+8 (無:0, 有:1) _____

11q23 異常 (無:0, 有:1) _____

12p 異常 (無:0, 有:1) **(転座を含む)** _____

13q- (無:0, 有:1) _____

20q- (無:0, 有:1) _____

上記以外の単一核型異常 (無:0, 有:1) _____

2個の核型異常(無:0, 有:1) **(上記項目と重複可)** _____

3個以上の核型異常(無:0, 有:1) **(上記項目と重複可)** _____

付 4 - (3) - 4

/* その他のデータ */

LDH (IU/L) _____
 T-Bilirubin (mg/dl) _____
 I-Bilirubin (mg/dl) _____
 血清ハプトグロビン(mg/dl) _____
 UIBC (μg/dl) _____
 S.I. (μg/dl) _____
 フェリチン (ng/ml) _____
 CD59 陰性赤血球出現 (無:0, 有:1, 施行せず/評価できず:-1) _____
 CD59 陰性好中球出現 (無:0, 有:1, 施行せず/評価できず:-1) _____
 血中EPO 濃度 (mIU/ml) _____
 家族内発症 (無:0, 有:1) _____
 皮膚合併症 (感染症以外) (無:0, 有:1) _____
 肺合併症 (感染症以外) (無:0, 有:1) _____
 自己免疫疾患様臨床症状 (無:0, 有:1) _____
 他の悪性腫瘍 (無:0, 既往有:1, 合併有:2) _____
 IPSS score (Low:0, Int-1:1, Int-2:2, Poor:3) _____

/* 治療内容 */

輸血 (0:無し, 1:赤血球, 2:血小板, 3:1+2) _____
 サイトカイン (0:無し, 1:GCSF, 2:EPO, 3:1+2) _____
 ステロイド (0:無し, 1:副腎皮質, 2:蛋白同化, 3:1+2) _____
 ビタミン類 (0:無し, 1:A, 2:D, 3:K, 4:複数) _____
 抗白血病化学療法 (0:無し, 1:少量, 2:多剤併用) _____
 造血幹細胞移植 (0:無し, 1:自家, 2:同種) _____

/* 予後情報および記載者の情報 */

死亡年月日 (西暦 YY.MM.DD) _____
 死因 (感染:1, 出血:2, 腫瘍死:3, その他:4, 不明:5) _____
 白血病化があればその年月日 (西暦 YY.MM.DD) _____
 ただし白血病化とは末梢血もしくは骨髄での芽球比率が30%を超えたものとする
 最終生存確認年月日 (西暦 YY.MM.DD) _____
 施設名 _____
 分担研究者/研究協力者名 _____
 記入者名 _____
 記入年月日 (西暦 YY.MM.DD) _____

平成15年 3月 7日

「低リスク骨髄異形成症候群に対するシクロスポリン療法の有効性に関する研究」研究計画書一部改訂のお知らせ

前略

おかげさまで MDS のシクロスポリン療法の登録患者も順調に増加してまいりましたが、有意義な臨床研究とするためにはさらなる患者登録が望まれます。先日の小峰 光博・平井班合同班会議で提案いたしました研究計画書変更の件は、班会議の席上、皆様の御承認を頂いたものと判断いたしております。早速ですが、改定後の研究計画書をお送りさせていただきますので、施設内容査閲関係への改訂手続きをお願い致します。

今回は、先日お送りしました研究期間の延長と対象患者基準の改訂に加え、計画作成時に決定した事項ではありませんが、研究計画書に記載がなく、一部の先生に御迷惑をおかけしましたシクロスポリン血中濃度測定費用に関する内容も追記しております。患者説明文書も、研究の意図がより理解いただけるよう、一部書き換えました。また、薬剤の費用負担についても明記しました。

研究の準備段階より中心的役割を果されました通山薫先生の御転勤を含め、事務局の編成、参加施設等に一部変更が生じたので、その点につきまして改訂計画書に盛り込んでおります。

以上、御承認の上、御対応頂きますようお願い申し上げます。

草々

厚生科学研究 特異性造血障害に関する研究班
低リスク骨髄異形成症候群に対するシクロスポリン療法の有効性に関する研究

研究代表者 小峰 光博
研究実施責任者 内山 卓

- 1 -

「低リスク骨髄異形成症候群に対するシクロスポリン療法の有効性に関する研究」研究計画書改訂箇所と改訂理由

1、主要改訂箇所
(1) 2 頁

改訂前

2、目的
低リスク MDS 患者を対象に、シクロスポリン療法による血球回復効果の検討をおこなう。あわせて効果の持続性、本治療の耐容性、有害反応の有無を検討する(治療研究)。さらに本薬剤の作用機序および薬物感受性に関する遺伝子学的解析を含めた検討を行う(シクロスポリンの作用機序および薬物感受性に関する基礎的研究)。

改定後

2、目的
低リスク MDS 患者を対象に、シクロスポリン療法による血球回復効果の検討をおこなう。あわせて効果の持続性、本治療の耐容性、有害反応の有無を検討する(治療研究)。さらに本薬剤の作用機序および薬物感受性に関する遺伝子学的解析を含めた検討を行う(シクロスポリンの作用機序および薬物感受性に関する基礎的研究)。ただし、遺伝子解析に関する審査が困難な施設においては、シクロスポリンの作用機序および薬物感受性に関する基礎的研究に参加する必要はない。

改訂理由
患者登録の促進のため、遺伝子診断に関する審査機関が未整備の施設も本研究に参加できるようにした。

(2) 2 頁

改訂前

3、対象
3-1 選択基準
①厚生省特異性造血障害調査研究班による MDS 診断基準(附2)に合致するもの
②診断確定後1年以内で、登録時 International prognostic scoring system (IPSS)⁹⁾(附3)でLowもしくはInt-1のカテゴリーに合致するもの

改訂後

2、当初の研究計画書の不十分な記載の改訂、ならびに担当者所属の変化に附随する変更

(1) 3-4 頁

改訂前

5-3 目標血中濃度、初回投与量、効果判定時期の設定根拠
シクロスポリンの効果と副作用発現はその血中濃度と相関するが、内服薬の吸収には個人差が大きく、内服直前の血中濃度(トラフ値)のモニタリングが必要である。一般的には本薬剤の有効血中濃度トラフ値は150-400ng/ml、この濃度を得るための投与量は5-12mg/kg/dayと報告されている。本研究は主に外来治療となること、対象患者として潜在的な肝腎機能障害を有する高齢者の割合が高いと予想されること、さらに先般のアンケート調査において2-6mg/kg/dayの投与量においてもクレアチニン上昇を4/27例に認めたことから、安全性に考慮して目標血中濃度トラフ値を150-200ng/ml、初期投与量を4mg/kg/dayとした¹⁰⁾。効果判定時期は過去の報告で反応例16例中10例は5ヶ月以内、14例は6ヶ月以内に効果発現が認められたことから初回効果判定を24週後とした。

改定後

5-3 目標血中濃度、初回投与量、効果判定時期の設定根拠
シクロスポリンの効果と副作用発現はその血中濃度と相関するが、内服薬の吸収には個人差が大きく、内服直前の血中濃度(トラフ値)のモニタリングが必要である。一般的には本薬剤の有効血中濃度トラフ値は150-400ng/ml、この濃度を得るための投与量は5-12mg/kg/dayと報告されている。本研究は主に外来治療となること、対象患者として潜在的な肝腎機能障害を有する高齢者の割合が高いと予想されること、さらに先般のアンケート調査において2-6mg/kg/dayの投与量においてもクレアチニン上昇を4/27例に認めたことから、安全性に考慮して目標血中濃度トラフ値を150-200ng/ml、初期投与量を4mg/kg/dayとした¹⁰⁾。効果判定時期は過去の報告で反応例16例中10例は5ヶ月以内、14例は6ヶ月以内に効果発現が認められたことから初回効果判定を24週後とした。
なお、シクロスポリン血中濃度測定に関する費用は研究参加施設の研究費で負担することとする。

(2) 5 頁

- 2 -

診断確定には少なくとも3ヶ月間の経過観察が必要
③18才以上70才以下で病名告知を受け、本研究の参加につき文書で同意を得たもの
④PS1以下で、6ヶ月以上の生存が期待できるもの
附4のPSスコア参照

改定後

3、対象
3-1 選択基準
①厚生省特異性造血障害調査研究班による MDS 診断基準(附2)に合致するもの
②登録時 International prognostic scoring system (IPSS)⁹⁾(附3)でLowもしくはInt-1のカテゴリーに合致するもの
診断確定には少なくとも3ヶ月間の経過観察が必要
③18才以上70才以下で病名告知を受け、本研究の参加につき文書で同意を得たもの
④PS1以下で、6ヶ月以上の生存が期待できるもの
附4のPSスコア参照

改訂理由
作成時は有効性を確保するため診断後1年以内の患者に限定したが、疾患の性格上正確な発症時期は不明であること、研究的治療を発症早期に行うことは患者の理解を得にくいこと、また診断から治療までの期間と有効性の相関があるという前提そのものの根拠が不十分なことから、この限定をはずすこととした。

(3) 10 頁

改訂前

登録期間 平成13年5月1日より平成15年4月30日まで2年間
追跡期間 登録から3年間
試験期間 平成18年4月30日まで

改定後

登録期間 平成13年5月1日より平成16年4月30日まで3年間
追跡期間 登録から3年間
試験期間 平成19年4月30日まで

- 3 -

2、当初の研究計画書の不十分な記載の改訂、ならびに担当者所属の変化に附随する変更

(1) 3-4 頁

改訂前

5-3 目標血中濃度、初回投与量、効果判定時期の設定根拠
シクロスポリンの効果と副作用発現はその血中濃度と相関するが、内服薬の吸収には個人差が大きく、内服直前の血中濃度(トラフ値)のモニタリングが必要である。一般的には本薬剤の有効血中濃度トラフ値は150-400ng/ml、この濃度を得るための投与量は5-12mg/kg/dayと報告されている。本研究は主に外来治療となること、対象患者として潜在的な肝腎機能障害を有する高齢者の割合が高いと予想されること、さらに先般のアンケート調査において2-6mg/kg/dayの投与量においてもクレアチニン上昇を4/27例に認めたことから、安全性に考慮して目標血中濃度トラフ値を150-200ng/ml、初期投与量を4mg/kg/dayとした¹⁰⁾。効果判定時期は過去の報告で反応例16例中10例は5ヶ月以内、14例は6ヶ月以内に効果発現が認められたことから初回効果判定を24週後とした。

改定後

5-3 目標血中濃度、初回投与量、効果判定時期の設定根拠
シクロスポリンの効果と副作用発現はその血中濃度と相関するが、内服薬の吸収には個人差が大きく、内服直前の血中濃度(トラフ値)のモニタリングが必要である。一般的には本薬剤の有効血中濃度トラフ値は150-400ng/ml、この濃度を得るための投与量は5-12mg/kg/dayと報告されている。本研究は主に外来治療となること、対象患者として潜在的な肝腎機能障害を有する高齢者の割合が高いと予想されること、さらに先般のアンケート調査において2-6mg/kg/dayの投与量においてもクレアチニン上昇を4/27例に認めたことから、安全性に考慮して目標血中濃度トラフ値を150-200ng/ml、初期投与量を4mg/kg/dayとした¹⁰⁾。効果判定時期は過去の報告で反応例16例中10例は5ヶ月以内、14例は6ヶ月以内に効果発現が認められたことから初回効果判定を24週後とした。
なお、シクロスポリン血中濃度測定に関する費用は研究参加施設の研究費で負担することとする。

(2) 5 頁

- 4 -