

5. 適格規準

登録時に選択規準のすべての項目を満たし、除外規準のいずれの項目にも該当しない症例を登録可能症例とする。

5.1. 選択規準

- 1) FAB 分類 (付録 11 参照) で診断された急性骨髄性白血病である
- 2) 以下の病期および危険度分類に該当する患者 (4.2. 病期・リスク分類における移植適応規準参照)
 - ・ Standard risk 群
 - ・ High risk 群の第 1 寛解期
 - ・ 全ての群における第 2 寛解期以降、非寛解期
- 3) 同意取得時の年齢が 12 歳以上 50 歳以下である。
- 4) Performance Status (P.S.)(ECOG : 付表 1) が 0 または 1 である。
- 5) 造血幹細胞が提供可能な HLA 一致、あるいは HLA 1 抗原不一致(血清レベル)の血縁者がいない*。
- 6) 骨髄バンクにおいて造血幹細胞が提供可能な HLA 一致、あるいは HLA 1 抗原不一致(血清レベル)の非血縁ドナーがいない、または、迅速なコーディネートの成立が困難であると判断されている*。
- 7) さい帯血バンクネットワークにおいて、HLA 一致、あるいは HLA1、2 抗原不一致(血清レベル)で、総細胞数として $3 \times 10^7/\text{kg}$ (患者体重)以上かつ CD34 陽性細胞数が 4.5×10^6 個(絶対数)以上の臍帯血が見出される患者*。
- 8) 本試験への参加について本人または代諾者の同意が文書で得られている。

*なお、不一致の対象となる HLA 抗原は HLA-A、B、DR 血清型とする。

5.2. 除外規準

- 1) 重篤な心疾患 (コントロール不良の高血圧、不安定狭心症、うっ血性心不全、過去 1 年以内の心筋梗塞、治療を要する心室性不整脈) を有する。
- 2) 画像所見上間質性肺炎あるいは肺線維症を合併する(特発性⁴⁰⁾および二次性含む)、あるいは既往がある。
- 3) 慢性閉塞性肺疾患(慢性閉塞性肺疾患診断と治療のためのガイドライン第 2 版⁴¹⁾にて GradeII 以上)を有する。。
- 4) 処置を要する大量の胸水や心嚢液の貯留がみとめられる。
- 5) 登録前 1 週以内に以下の臨床検査値異常を示す患者
 - ① 血清クレアチニンが施設規準値上限の 1.5 倍以上である。
 - ② 血清総ビリルビンが 2.0mg/dL 以上である。
 - ③ 血清 GOT、GPT が施設規準値上限の 2.5 倍以上である。
 - ④ 心臓超音波検査にて心駆出率(Ejection Fraction:EF)が 50%未満である。
 - ⑤ 動脈血酸素飽和度(SaO₂)が 95%未満である。

⑥ スパイロメトリーで一秒率 FEV_{1.0} 予測値が 50%未満である。

- 6) 治療を要する薬剤アレルギーを有する。
- 7) 本試験で使用する薬剤及びその類似化合物に対する薬剤アレルギーを有する。
- 8) コントロール不良の中樞神経系病変を有する。
- 9) 活動性の急性感染症(菌血症、38 度以上の発熱などの感染兆候)を有する。
- 10) 活動性の重複癌を有する。
- 11) インスリンの継続使用によってもコントロール不良の糖尿病を有する。
- 12) 妊婦あるいは妊娠の可能性のある、もしくは授乳中である。
- 13) HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体及び HTLV-1 抗体のいずれかが陽性である。
- 14) コントロール不良の気管支喘息を有する。
- 15) 過去に同種造血幹細胞移植が実施されている。
- 16) その他、試験責任医師または試験分担医師が被験者として不相当と判断している。

本試験の登録の可否は、以下の手続きを経て決定される。

1. 研究責任医師・研究分担医師からなる症例検討委員会 (20.研究組織参照) で、下記の選択規準、除外基準に基づいて各症例ごとに適格性を検討する。
2. 症例検討会で適格と判断された場合、症例登録に先立って、以下の研究当事者でない外部専門家 (独立データモニタリング委員 (20.研究組織参照) のうち、血液領域の専門家) に適格性について客観的な判断を依頼する。

6. 登録

6.1. 登録の手順

施設登録及び症例登録は、BRI データセンター(以下データセンター)における中央登録制とする。データセンターは財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター 臨床研究運営部内におく。

6.1.1. 施設登録

- 1) 試験責任医師は、当該の施設の倫理審査委員会での承認が得られた後、「付録 4. 倫理審査委員会承認連絡書」、「付録 5. 臨床検査値施設規準域表」および「付録 6. 試験担医師一覧」をコピーし、必要事項を記入の上データセンターに FAX で送付する。
- 2) データセンターは施設登録を行い、施設登録完了連絡書を試験責任医師に FAX で送付する。

6.1.2. 症例登録

- 1) 試験責任医師または試験分担医師は、候補となる被験者からインフォームド・コンセントを取得し、適格性を判断するために必要な検査を実施する。
- 2) 試験責任医師または試験分担医師は「付録 7. 症例登録票」をコピーし、必要事項を記入の上データセンターに FAX で送付する。
- 3) データセンターは、症例登録票の記載内容に基づいて適格性を判定し、適格と判定され

た場合、割付を行う。「症例登録確認書」または「不適格連絡書」を試験責任医師または試験分担医師に FAX し、適格性判定の結果を知らせる。

- 4) 適格と判定された場合、試験責任医師または試験分担医師はプロトコル治療を開始する。
- 5) 症例登録後、試験責任医師または試験分担医師は、送付した「症例登録票」および受領した「症例登録確認書」または「不適格連絡書」をカルテと共に保管する。

7. 治療計画

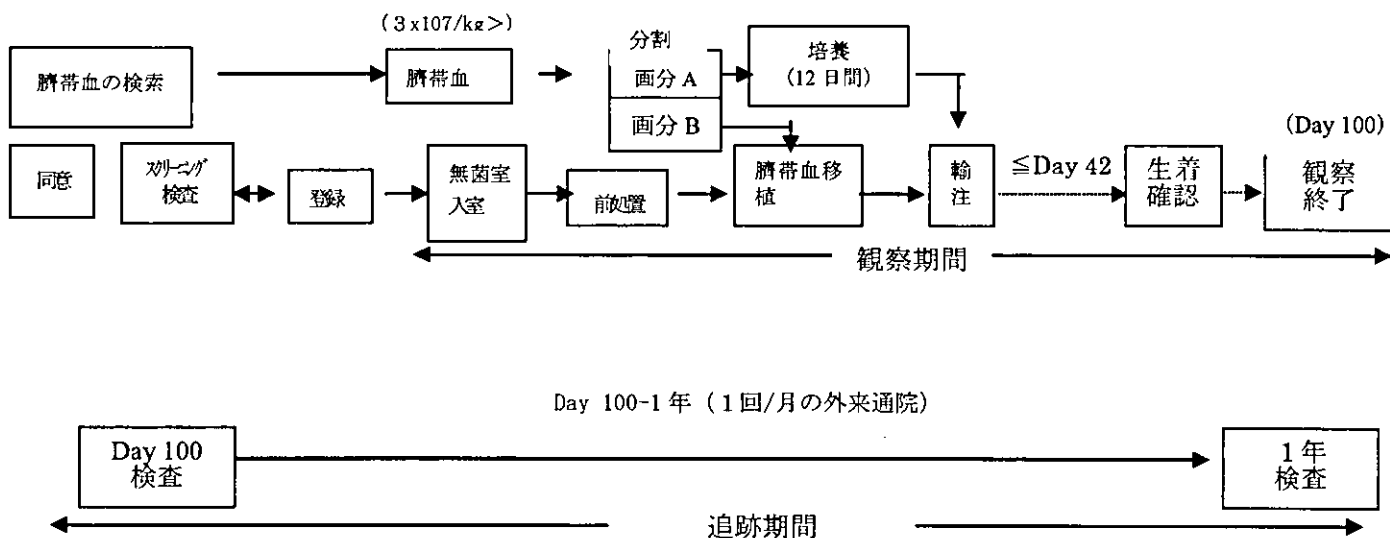
7.1. プロトコル治療

7.1.1. プロトコル治療の定義

前処置開始日(Day-8)から移植後 42 日(Day42)をプロトコル治療期間と定義する。なお、前処置とは超大量化学療法および放射線全身照射のための輸液、支持療法をいう。

7.1.2. プロトコル治療の全体像

【研究スケジュール】



無菌室入院日(Day -7)から移植後 100 日(Day 100)までを観察期間とし、移植後 100 日(Day100)から移植後 1 年までを追跡期間とする。以上観察期間および追跡期間を併せ、研究期間と定義する。移植後 100 日以降から移植 1 年後までの期間中、毎月 1 回の外来通院を行う。

7.1.6. 前処置

研究担当医師は被験者に対して Day-8 より移植前処置を開始する。移植前処置は急性骨髄性白血病に対する標準的治療として TBI 2Gy×6(Day-8、-7、-6:2 分割照射/日)+Ara-C 3g/m²×4(Day-5、-4)+CY 60mg/kg×2(Day-3、-2)を実施する。

1) TBI の照射法

TBIは 4Gy/day を Day-8 から-6 までの 3 日間施行し、1 日 2 分割照射を行うこととする(2Gy/回、計 12Gy)。線量率は 80cGy/min を越えないものとして、肺、眼球は遮蔽を行い、線量分

布を調整する。

2) シタラビン(Ara-C)の投与法

Ara-C は $3\text{g}/\text{m}^2$ を 12 時間毎に Day-5、-4 の 2 日間投与(計 $12\text{g}/\text{m}^2$)することとし、5%ブドウ糖液または生理食塩水 500mL に溶解し、約 3 時間かけて点滴静注する。投与量の算出に用いる体表面積はデュボア式により $\log(\text{体表面積 } \text{cm}^2) = 0.4251 \times \log(\text{体重}) + 0.725 \times \log(\text{身長}) + 1.8564$ から算出されるが、付録の体表面積換算表にて簡易的に算出してもよい。

3) rhG-CSF の投与法

rhG-CSF は $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を Ara-C 開始 12 時間前より投与開始し、Ara-C 投与終了時まで持続点滴静注する。投与量の算出に用いる体重は、実体重 \leq 標準体重の時は実体重を用い、実体重 $>$ 標準体重の時は、

$$(\text{標準体重}) + (\text{実体重} - \text{標準体重}) / 3$$

$$\text{標準体重} = (\text{身長} - 100) \times 0.9$$

にて算出される値を用いる。

4) シクロホスファミド(CY)の投与法

CY は $60\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ を Day-3、-2 の 2 日間投与することとし、5%ブドウ糖液または生理食塩水 500mL に溶解し、約 3 時間かけて点滴静注する。投与量の算出に用いる体重は、上記に従う。投与中は泌尿器系障害予防のために十分な尿量を確保する。また、投与後は稀に心筋症、心外膜炎を合併し致死的になることがあるので、心不全徴候に十分注意する。

5) メスナの投与法

CY 1 日量の 40%相当量($24\text{mg}/\text{kg}$)を 1 回量とし、Day-3、-2 の 2 日間 1 日 3 回(CY 投与時、4 時間後、及び 8 時間後)30 分かけて点滴静注する。

7.1.7. 臍帯血の輸注

輸注は凍結させた未処理臍帯血(画分 B)は 37 度で温浴し、急速解凍を行い中心静脈ラインより静注する。前処置終了後の臍帯血移植の中止はない。

7.1.8. CD34 増幅臍帯血の輸注

ex vivo 増幅させた臍帯血 CD34 陽性細胞(画分 A)は 0.5%アルブミン加生食に細胞を浮遊させ 200ml/hr で点滴静注する。

【前処置レジメン及び移植スケジュール】

Day	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	12
TBI (2Gy/回)	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓					
Ara-C ($3\text{g}/\text{m}^2$ div)										
rhG-CSF ($5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ civ)				←←←←←←←←←←		↓↓↓	↓↓↓			
CY ($60\text{mg}/\text{kg}$ div)									↓	↓
メスナ($24\text{mg}/\text{kg}$)										
画分 A										

画分 B

画分 A: Non manipulate CB, 画分 B: Expanded CD34⁺ cells

7.2. 用量・スケジュール変更規準

7.2.1 前処置開始の延期

1) 感染症

38 度以上の発熱が 2 日以上続き、細菌学的検査により細菌、真菌、ウイルス感染症が生じた場合には適切な抗生剤、抗真菌剤による治療を行い、感染に対する治療を行う。発熱が 38 度以下となり、CRP 陰性化した後に前処置を行う。前処置開始までの期間はもうけながスクリーニング検査後 2 ヶ月以上経過した場合にはスクリーニングの再検査を行い、再登録の手続きをとる。なお、治療時の使用薬剤は問わない。

7.2.2. 臍帯血移植実施の延期

前処置開始後の臍帯血移植は延期しない。

7.2.3. 増殖臍帯血移植実施の延期

投与予定日(day12)に前処置に伴う有害事象が存在する場合には血液検査、血液生化学検査、尿検査、心電図、胸部 X 線撮影などの検査を行い、Bearman Criteria(付録 10)の Grade I 以内と判断された場合のみ投与を行う。ただし、口内炎に関しては、GradeII 以内は投与を行う。肺毒性に関しては、Grade I 以上の有害事象が投与時に認められれば投与を行わない。なお増幅臍帯血移植実施の延期期間は 2 日間とし、それを超過した場合、Grade II 以上（口内炎は GradeIII、肺毒性は GradeI 以上）の前処置による有害事象が生じている場合はプロトコル治療を中止する。なお、発熱（38.0℃以上）だけでは投与を中止としないが、血清を保存し、発熱の原因究明のためにサイトカイン濃度測定などを行う。

7.2.4 薬剤の減量・中止に関する規定

1) 前処置

減量に関する規定を設けない。

2) 免疫抑制剤

1. MTX の調整

a.腎障害(クレアチニンが前処置前の 2 倍以上に上昇)→投与中止

b. Grade3 以上の口内炎→投与中止

c.画像診断で腹水、胸水が認められる時→投与中止

d.総ビリルビン 3mg/dl 以上→50%減量（3mg/dl に回復した場合、残りの投与スケジュールは 50%減量のまま行う。）

5mg/dl 以上→投与中止

2. CyclosporineA

腎障害時の調整

血清クレアチニン	1.25-1.5	1.5-2.0	2.0-2.5	2.5-3.0	>3.0
% CSA reduction	0-25%	0-50%	25-75%	25-100%	50-100%
	減量	減量	減量	減量	減量

上の表はあくまでも参考であり、血中濃度モニタリングを行い、適正な血中濃度（トラフ値 200-300ng/ml）を維持する投与量を決定する。利尿が付き、症状が改善した後も血中濃度モニタリングを行い、有効血中濃度を維持する。

7.3. プロトコル治療の中止

試験責任医師及び試験分担医師は、下記のいずれかの項目に該当する事象が発生した場合は、直ちに当該被験者に対するプロトコル治療を中止し、7.5 に規定した対応を実施する。

7.3.1. 臍帯血移植の中止規準

1) 臍帯血解凍時にバッグの破損等により移植臍帯血が汚染された場合

7.3.2. 増幅臍帯血移植の中止規準

- 1) 培養開始時点で、培養中の臍帯血の CD34 陽性細胞数が 1.2×10^5 に満たない場合。
- 2) セルプロセッシングセンターにおいて、最終製品の規格に合致しないと判定された場合。
- 3) セルプロセッシングセンターの品質管理責任者が最終製品を被験者に輸注することに問題があると判断した場合。
- 4) 前処置による Grade 4 以上の非血液学的有害事象の発生時。
- 5) Bearman Criteria において GradeII 以上(口内炎は GradeIII 以上、肺毒性は GradeI 以上)の前処置による有害事象が生じている場合。
- 6) 敗血症などコントロール不能な感染症が発症した場合。

7.4. 試験の中止

試験責任医師及び試験分担医師は、下記のいずれかの項目に該当する事象が発生した場合は、直ちに当該被験者に対する試験を中止し、7.5 に規定した対応を実施する。

- 1) 試験開始後、適格規準を満たしていないことが判明した場合。
- 2) 被験者から同意の撤回の申し入れがあった場合。
- 3) 被験者が予定来院日から 1 週以上経過しても来院しない場合。
- 4) 原病の悪化、有害事象等の発生等により、試験責任医師または試験分担医師が試験継続の中止を判断した場合。
- 5) 7.3.1 項で示した規準のいずれかの項目に該当する場合。
- 6) 7.3.2 項で示した規準のいずれかの項目に該当する場合。
- 7) 臍帯血移植後 42 日以上経過しても生着しない場合。

7.5. 中止後の対応

7.4 に規定した規準のいずれかの項目に適合した場合、被験者にその旨を説明した後、試験を中止し、下記に規定した対応を実施する。

1) 前処置を中止した場合

中止後の検査、観察を行い、追跡する。TBI 終了後は当日以降のプロトコル治療は中止し、速やかに臍帯血移植を行う。

2) 臍帯血移植を中止した場合

中止後の検査、観察を行い、追跡する。日本さい帯血バンクネットワークに対象となる臍帯血を再度検索依頼する。

3) 増幅臍帯血移植を中止した場合

中止した時点での主要エンドポイント及び副次エンドポイントを評価し、追跡する。中止時の検査、観察を行い、追跡する。

4) 生着不全が判明した場合(増幅臍帯血移植後 42 日が経過しても生着しない場合) :

再度臍帯血バンクネットワークからの移植に適切な臍帯血の検索を行い、再移植を行うか、あるいは血縁者から haploidentical CD34 陽性細胞移植を行う。

7.6. 併用療法・支持療法

7.6.1. GVHD 予防

急性 GVHD の予防として、CSA + short MTX 投与を行う。

【GVHD 予防レジメン】

Day	-1	0	1	2	3	4	5	6	...	21
CBSCT		↓								
rhG-CSF(Filgrastim) 300 μ g/m ² , div			↓	↓	...	(ANC>500/mL まで連日投与)				
CSA iv (トラフ値 200-300ng/mL)	↓	↓	...	(内服が可能となるまで)						
CSA po 6.25mg/kg										↓↓
MTX 10mg/m ² iv			↓							
MTX 7mg/m ² iv						↓		↓		

1) シクロスポリン(CSA)の投与法

CSA 2mg/kg/day(div)を 24 時間持続点滴し、day -1 より開始する。投与量は血中濃度(トラフ値)が 200~300ng/mL(RIA 法)となるよう必要に応じて投与量を調節する。粘膜障害、消化器障害が消失し内服が可能であれば、Day 21 以降より静注量の 3 倍量を 2 分割で 12 時間毎に内服する。Day 50 まで投与後、週に 5%づつ減量し、GVHD の発症が認められなければ臍帯血移植後 6 ヶ月で中止する。また、血清クレアチニン値による投与量の変更も行う。腎機能悪化により CSA の投与を中止した場合は、PSL(Prednisolone) 1mg/kg/day などによる

GVHD 予防を行う。Grade2 以上の GVHD が認められた場合は、mPSL(methyl-Prednisolone) 1-2mg/kg/day の投与を開始する。mPSL の投与が無効の場合の second line の治療は規定しない。

2) メトトレキサート(MTX)の投与方法

MTX は Day 1 に 10mg/m²、Day 3 及び Day 6 に 7mg/m² を静注する。

3) rhG-CSF 製剤の投与方法

Day 1 よりフィルグラスチム 300µg/m²(div)を開始し、好中球 500/µL 以上となるまで連日投与する。

7.6.2. 感染症予防薬

細菌、真菌、ウイルス感染に対する予防的投与については特に規定しないが、以下の方法を推奨する。

1) 成人の場合

① 細菌感染症予防

前処置開始時から生着確認時までキノロン系経口薬を投与する。

② 真菌感染症予防

フルコナゾール 200mg/day を前処置開始時から免疫抑制剤の終了まで投与する。カリニ肺炎予防のため、ST 合剤を前処置開始前は連日少なくとも 2 週間、生着後から少なくとも免疫抑制剤終了までは週に 2 日、1 日 4 錠の 2 分割投与を行う。

③ ウイルス感染症予防

単純ヘルペスウイルス感染症及び带状疱疹予防のため、アシクロビルを前処置開始前から 1,000mg/day 経口あるいは 750mg/day 点滴静注の投与を行う。CMV 感染症予防は原則として行わず、CMV 抗原血症検査によるモニタリングを行い、検査結果に基づいてガンシクロビルの投薬を検討する。

(ガンシクロビル投与開始規準)

陽性細胞が 1 個以上存在する場合には、ガンシクロビル 5mg/kg 1 日 1 回の投与を開始する。次週陽性細胞数が 50%以上上昇していた場合には、5mg/kg 1 日 2 回に増量する。1 日 2 回投与を行っている期間に抗原血症の減少が認められた場合は、1 日 1 回投与に減量する。抗原血症が陰性化したら中止する。

2) 小児(16 歳未満)の場合

① 細菌感染症予防

前処置開始時から生着確認時までキノロン系経口薬として小児用バクシダール(1 錠 50mg)6~12mg/kg を分 3 で内服する。

② 真菌感染症予防

ジフルカンを 5mg/kg/day 1 日 1 回経口投与する。カリニ肺炎予防のため、バクタを前処置開始前は連日少なくとも 2 週間、生着後から少なくとも免疫抑制剤終了までは週に 2 日、5mg/kg 1 日 2 分割投与を行う。

③ ウイルス感染症予防

単純ヘルペスウイルス感染症及び帯状疱疹予防のため、アシクロビルを前処置開始前から 5mg/kg 1日2回投与を行う。

7.6.3. 支持療法

移植後の観察期間中に必要と考えられる支持療法(輸血、血液製剤、抗生物質、制吐剤、消炎鎮痛剤、解熱剤等)は適宜実施する。CMV 感染症及び急性 GVHD 発症時には、日本造血細胞移植学会のガイドラインに従い、治療を行う。

1) CMV 感染症

CMV 感染症と診断された場合には、直ちにガンシクロビルを投与する。ただし、腎機能低下時にはクレアチニン・クリアランス(Ccr)値により用量・用法を設定する。CMV 感染症の中でも CMV 肺炎の場合には、CMV 免疫グロブリンを併用する。

2) 急性 GVHD

① primary treatment

mPSL あるいは PSL 1-2mg/kg/day を 1日2分割で開始する。原則として2週間は投与し、以後治療効果と臨床症状に合わせて、原則的に5日毎に0.2mg/kg ずつ減量する。

② secondary treatment

primary treatment 不応例や再燃例に対し secondary treatment を施行する。ステロイド剤減量中の場合はステロイドの再増量(1-2mg/kg/day)を行い、病状悪化の場合は速やかにステロイドパルス療法(10-20mg/kg の mPSL を 3-5 日間投与し以後漸減)を施行する。なお、ステロイド抵抗性の場合には、ATG や FK506 などの投与も検討すべきであるが、まだ十分な臨床経験は無く、現時点での評価は定まっていない。

3) 輸血

赤血球製剤

- ・原則としてヘモグロビン値 8.0 g/dl 以下になったら輸血を開始を考慮する。血液型不適合移植の際には移植後早期の輸血は患者型、ドナー型赤血球が出現してからはドナー型の赤血球製剤を使用する。

血小板製剤

- ・血小板数が 20,000/ μ L 以下になることが予想される場合や出血傾向が強い場合、10-15 単位/回の濃厚血小板製剤の輸血を考慮する。抗 HLA 抗体陽性例では血液センターと連絡を取り、HLA 適合血小板の輸血を行うことが好ましい。

上記併用療法、支持療法は、増幅臍帯血投与日に拘らず実施する。

7.7. 後治療

プロトコル治療の後治療は特に規定しない。必要と考えられる支持療法(輸血、血液製剤、抗生物質、制吐剤、消炎鎮痛剤、解熱剤等)は適宜実施する。

8. 有害事象の評価・報告・対応

8.1. 有害事象の定義

(1)有害事象(AE: Adverse Event)とは、移植前処置開始後から観察期間終了後までに当該プロトコル治療に関連したあらゆる好ましくない(日常を障害する)あるいは意図しない徴候(臨床検査値の異常を含む)、症状または罹病(morbidity)のことをいい、当該移植との因果関係の有無は考慮しない。有害事象のなかには放射線障害や手術による損傷も含まれる。

(2) 重篤な有害事象(SAE: Serious Adverse Event)とは、有害事象のうち、以下のものをいう。

1. 死亡
2. 死亡につながるおそれのあるもの
3. 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの
4. 障害
5. 障害につながるおそれのあるもの
6. その他、1～5に準じて重篤であるもの
7. 後世代における先天性の疾病または異常

8.2. 有害事象の評価と報告

移植前処置開始後から観察期間終了後までに観察された有害事象は、「9. 観察・検査・報告スケジュール」で定めたスケジュールに基づき評価する。症例報告書には、各有害事象の最大重症度を記載する。

なお、有害事象の報告対象は重篤な有害事象、及び全非血液毒性のうち Grade 3 以上と定め、NCI CTCAE(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) v3.0 日本語訳版(別冊)を用いて評価する。

→以下は有害事象の発生時の対応だけでなく、各項目についてどのように評価・報告するかを具体的に記載してください。とくに、CTCAEに該当しない項目。

有害事象の発生時の対応は、別項目を設けてもよいかもしれません。

8.3. 予測される有害事象

8.3.1. 原疾患及び移植に関連する有害事象

(1) 骨髄抑制

移植前処置が骨髄機能に影響を与え、汎血球減少を来す。これらの事象が発現する前に、計画的にフィルグラスチムの投与を行うとともに、Grade 3 以上の血球減少を来した場合には輸血を行うなど適切な処置を行う。

(2) 移植片対宿主病(GVHD)

Glucksberg 規準に従い、移植日(Day 0)から移植後 100 日(Day100)までを観察し、皮膚、肝、

消化管の各 stage、grade を一週間毎に当該週における最も grade が高い値を症例報告書に記載する。また、発症日、組織診断(確定診断)の有無、治療開始日、治療方法、治療に対する反応性についても記載する。

移植後には急性の GVHD が高頻度に発現する。これらの事象が発現する前に、計画的に CSA 及び MTX の投与を行うとともに、高度の GVHD が発現した場合には副腎皮質ステロイド剤等を投与するなど臨床症状及び程度等により適切な処置を行う。

(3) 感染症

移植後には細菌、真菌、ウイルス感染症が発現する可能性がある。これらの事象が発現する前に、計画的に細菌(キノロン系経口薬等)、真菌(フルコナゾール、ST 合剤等)、ウイルス感染予防薬(アシクロビル、ガンシクロビル等)を投与するなど臨床症状及び程度等により適切な処置を行う。

(4) Day 9 Fever

臍帯血移植を受けた患者の 7 割に移植後 9 日頃 38℃を超える原因不明の発熱が報告されている。ほとんどが発熱のみの症状で 2-3 日で自然寛解するが、ごく一部に肝障害、肺水腫、全身浮腫など臓器障害が出現することがある。発熱のみの場合は無治療で経過観察を行う。臓器障害が出現した場合には副腎皮質ステロイド剤(プレドニン 2mg/kg)による治療を行う。

(5) 生着症候群

臍帯血移植の生着し始めた時期に、発熱、皮疹、及び肺水腫による呼吸困難などが出現するを認める場合がある。これは生着時期の血液細胞の過形成に伴った過剰な造血因子の産生により引き起こされる病態と考えられている。発熱程度の症状であれば経過観察を行うが、呼吸器症状を認めた場合には副腎皮質ステロイド剤を投与する。

(6) 移植関連合併症

Bearman らの規準に従い、血液毒性を除いた項目について一週間毎に当該週における最も高い grade を症例報告書に記載する。VOD(肝中心静脈閉塞症)、TMA(微小血管炎)に関しては、発症日、程度、治療方法、転帰を記載する。感染症に関しては、微生物名、発症日、感染部位、治療方法、転帰を記載する。

(7) Hepatic veno-occlusive disease (VOD)

VOD は肝臓の微小静脈の閉塞とその周囲の肝壊死をきたす疾患である。McDonald(Seattle Group)の診断規準がよく用いられる。移植後 30 日以内に発症し、黄疸、肝腫大と右上腹部痛、腹水あるいは原因不明の体重増加を 3 主徴とする。

(6) Thrombotic microangiopathy (TMA)

移植前処置や免疫抑制剤による薬剤や TBI、感染、GVHD などの原因により、血管内皮細胞が傷害を受け、血小板凝集、血栓形成を生じる病態で、TTP/HUS 様の症状(発熱、溶血性贫血、黄疸、血小板減少、神経症状、乏尿、体液貯留など)を呈する。臨床症状、検査所見から本症を疑えばまずは免疫抑制剤の減量を開始する。

(7) 生着不全・拒絶

生着日は、末梢血の好中球数が2日間連続した測定値でいずれも500/ μ L以上であった場合の最初の日とする。また、臍帯血移植後Day 42を過ぎても好中球数が500/ μ L以上に回復せず、骨髄生検にて骨髄無形成(マクロファージ以外の有核細胞が存在しない場合)が確認された場合を生着不全と定義する。また、好中球数が一度500/ μ L以上に回復し、ドナー造血が確認されたにもかかわらず、再び500/ μ L以下となり骨髄生検により骨髄低形成あるいは無形成が確認された場合を後期生着不全と定義する。また、骨髄有核細胞のキメリズム解析などを用いてドナー型造血が確認されない場合は拒絶と定義する。拒絶、生着不全の確認日、確認方法を症例報告書に記載する。また好中球が500/ μ L以下であるが、骨髄生検の結果、骨髄芽球あるいは赤芽球などの有核細胞を認める場合、あるいは血球貪食症候群などが原因で末梢血に好中球が出現しない場合やキメリズム解析にてドナーとレシピエントの血液細胞が混在するmixed chimeraの場合は「その他の造血障害」と定義し、症例報告書に詳細を記載する。

8.3.2. 薬剤に起因する有害事象(詳細は付録2 添付文書参照)

(1) シクロホスファミドによる副作用

(注射)再評価結果における安全性評価対象例5,021例中主なものは、白血球減少1,903例(37.90%)、悪心・嘔吐1,041例(20.73%)、脱毛1,221例(24.32%)等であった。重大な副作用として(ア)ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)、(イ)骨髄抑制(頻度不明)、(ウ)出血性膀胱炎、排尿障害(頻度不明)、(エ)イレウス、胃腸出血(0.1~5%未満)、(オ)間質性肺炎、肺線維症(0.1~5%未満)、(カ)心筋障害、心不全(0.1~5%未満)、(キ)(注射)抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)、(ク)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)(頻度不明)が現れることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う。その他の副作用については添付文書参照。

(2) シタラビンによる副作用

副作用：本剤単独投与の場合(評価症例198例)の副作用は、悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器障害が最も多く出現した(26.8%)。なお他の抗腫瘍剤との併用時(評価症例3,494例)には、悪心・嘔吐、食欲不振、腹痛、下痢等の消化器障害(42.7%)及び白血球減少、栓球減少等の血液障害(24.6%)が主な副作用であった。(承認時~1976年4月迄の集計)
(a)重大な副作用として(ア)骨髄機能抑制に伴う血液障害：汎血球減少(頻度不明)、白血球減少(12.9%)、血小板減少(4.0%)、貧血(1.8%)、網赤血球減少(頻度不明)、巨赤芽球様細胞の発現(頻度不明)等、(イ)ショック(頻度不明)、(ウ)消化管障害、(エ)急性呼吸促迫症候群、間質性肺炎(以上頻度不明)、(オ)急性心膜炎、心のう液貯留(以上頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。その他の副作用については添付文書参照。(3) シクロスポリンによる副作用

サンディミュンカプセル注射液に関する承認時までの調査及びその後の使用成績調査による骨髄移植時の副作用発現状況は、218例中何らかの副作用が報告されたのは126例

(57.8%)で、主なものは腎機能障害 67 件(30.7%)、多毛 47 件(21.6%)、高血圧 9 件(4.1%)、振戦 9 件(4.1%)等であった(承認時まで及び再審査終了時までの集計)。重大な副作用として(ア)ショック(注射)(頻度不明)、(イ)腎障害(頻度不明)、(ウ)肝障害(頻度不明)、(エ)中枢神経系障害(頻度不明)、(オ)感染症(頻度不明)、(カ)急性膵炎(頻度：0.1～5%未満)、(キ)血栓性微小血管障害(頻度：0.1%未満)、(ク)溶血性貧血(頻度不明)、血小板減少(0.1～5%未満)、(ケ)横紋筋融解症(頻度不明)、(コ)リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍(特に皮膚)(頻度不明) が現れることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う。その他の副作用については添付文書参照。

(4) メトトレキサートによる副作用

通常療法(本剤の適応及び用法に基づく療法)においては、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。重大な副作用として(ア)ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)、(イ)骨髄抑制(頻度不明)、(ウ)重篤な肝障害(頻度不明)、(エ)重篤な腎障害(頻度不明)、(オ)間質性肺炎(頻度不明)、肺線維症(頻度不明)、(カ)重篤な皮膚障害(頻度不明)、(キ)重篤な腸炎(頻度不明)、(ク)膵炎(頻度不明)、(ケ)骨粗鬆症(頻度不明)、(コ)けいれん、片麻痺(頻度不明)、失語、脳症、痴呆、麻痺、ギランバレー症候群、昏睡(注射)(頻度不明)が現れることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う。その他の副作用については添付文書参照。

(5) GCSF 製剤による副作用

好中球減少症の対象患者延べ 6,391 例中 679 例(10.6%)に副作用(臨床検査値異常変動を含む)が認められた。主な副作用は骨痛(胸部、腰部、骨盤部等)97 件(1.5%)、発熱 73 件(1.1%)、腰痛 52 件(0.8%)、肝機能異常 39 件(0.6%)等であった。主な臨床検査値異常変動は LDH 上昇 222 件(3.5%)、Al-P 上昇 202 件(3.2%)、ALT(GPT)上昇 68 件(1.1%)、AST(GOT)上昇 51 件(0.8%)等であった(グラン注射液承認時、安全性定期報告時及び効能追加時)。重大な副作用としては(ア)ショック(頻度不明)、(イ)間質性肺炎(頻度不明)、(ウ)急性呼吸窮迫症候群(頻度不明)、(エ)芽球の増加(頻度不明) が現れることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う。その他の副作用については添付文書参照。

(6) ウロミテキサンによる副作用

禁忌(次の患者には投与しないこと)：本剤の成分又は他のチオール化合物に対し過敏症の既往歴のある患者。副作用：第 1 相臨床試験 14 例中、副作用は注射部位の刺激症状(疼痛、腫脹)が 1 例(7%)に認められた。シクロホスファミドとの併用における第 2 相臨床試験の安全性評価対象例 65 例中、悪心・嘔吐 3 例(4.6%)、AST(GOT)上昇 1 例(1.5%)、ALT(GPT)上昇 4 例(6.2%)が認められた。これらはいずれも一過性であった。その他の副作用については添付文書参照。

(7) フルコナゾールによる副作用

副作用：開発時及び承認後 6 年間の調査(再審査終了時)において 2,473 例中 279 例(11.28%)に副作用又は臨床検査値異常が認められた。副作用の主なものは、発熱(0.20%)、嘔気(0.16%)、

食欲不振(0.16%)、発疹(0.12%)等であった。臨床検査値異常の主なものは、GPT 上昇(3.92%)、GOT 上昇(3.68%)、ALP 上昇(2.55%)、BUN 上昇(1.74%)等であった。(a)重大副作用として(ア)アナフィラキシー反応、(イ)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、(ウ)血液障害、(エ)急性腎不全、(オ)肝障害(いずれも自発報告のため頻度不明)が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う。その他の副作用については添付文書参照。併用禁忌薬:トリアゾラム、シサプリド、テルフェナジン、他のアゾール系抗真菌剤

(8) スルファメトキサゾール/トリメトプリムによる副作用

承認時における安全性評価対象例 2204 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 208 例(99.04%)に認められた。市販後における安全性評価対象例 69327 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 7340 例(10.58%)に認められた。(a)重大副作用として(ア)再生不良性貧血、溶血性貧血、巨赤芽球性貧血、メトヘモグロビン血症、汎血球減少、無顆粒球症、(イ)ショック、アナフィラキシー様症状、(ウ)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、(エ)急性膵炎、(オ)偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎、(カ)重度の肝障害、(キ)急性腎不全、(ク)無菌性髄膜炎、末梢神経炎、(ケ)間質性肺炎、PIE 症候群、(コ)低血糖発作、(ク)高カリウム血症、低ナトリウム血症、(シ)横紋筋融解症(いずれも頻度不明)が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う。その他の副作用については添付文書参照。

8.4. 有害事象の緊急報告と対応

8.4.1. 報告義務のある有害事象

報告義務のある有害事象は、「8.1. 有害事象の定義」で規定した「重篤な有害事象」のうち、プロトコル治療開始から観察期間終了 (Day 100) までに発生したものとする。

8.4.2. 報告手順

試験責任医師又は試験分担医師は、一次報告(72 時間)、二次報告(7 日以内)、詳細調査報告、最終報告を行う。なお、一次報告、二次報告及び最終報告は「付録 9 重篤な有害事象に関する報告・対応マニュアル (別添 2)」を用いる。手順の詳細については、「付録 9 重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」参照。

8.4.3. 対応手順

主任研究者、研究事務局及び独立データモニタリング委員は、一次報告の対応、二次報告の対応、独立データモニタリング委員会による評価・勧告、対策の決定、最終報告後の対応を行う。手順の詳細については、「付録 9 重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」参照。

緊急時の連絡先

主任研究者

先端医療センター再生医療研究部 伊藤 仁也

TEL : 078-304-5773

FAX : 078-304-5774

休日・夜間連絡先 : 090-9702-6223

9. 観察・検査・報告項目とスケジュール

以下の項目について研究期間中を通じ診察、検査を行い、そのデータを症例報告書に記載する。

9.1. 観察・検査項目および報告すべき実治療情報

9.1.1 登録前(適格性の確認)

同意取得後、以下の項目について調査する。

患者背景：生年月、年齢、性別、体重、被験者(及び代諾者)の同意の有無及び同意取得日、臨床診断名(分類、病期)、既往歴、合併症、現病歴及び治療歴、患者およびドナー臍帯血のHLA型(A,B,DR)

スクリーニング検査(登録前7日以内)：

- 1) P.S.(ECOG)
- 2) 自覚所見
- 3) バイタルサイン：血圧(収縮期・拡張期)、体温、脈拍数
- 4) 血液学的検査：白血球数、白血球分画(好中球(分葉核球、桿状核球、その他)好酸球、好塩基球、リンパ球、単球、芽球、その他)、血小板数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、網状赤血球、赤血球
- 5) 血液生化学検査：S-Cr、T-Bil、GOT、GPT
- 6) 尿検査：蛋白・糖・ウロビリノーゲン・潜血
- 7) 胸部 X 線撮影
- 8) 心臓超音波検査(心駆出率(Ejection Fraction))
- 9) 動脈血酸素飽和度(SaO₂)
- 10) ウイルス感染症検査：HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、HTLV-1 抗体
- 11) 骨髄検査：有核細胞数、M/E 比、巨核球数、骨髄細胞分画、芽球、骨髄芽球、前骨髄球、骨髄球、後骨髄球、桿状核球、分葉核球、単球、リンパ球
- 12) 呼吸機能検査(%VC,%FEV_{1.0})

9.1.2. 前処置開始直前(Day-15~Day-9)

- 1) 自覚所見：自覚症状・他覚所見、P.S.(ECOG)
- 2) バイタルサイン：血圧(収縮期・拡張期)、体温、脈拍数
- 3) 併用・支持療法：輸血状況(外来時に前外来日以降の状況を問診)、併用薬剤使用状況(1日用量・用法、服薬期間)

- 4) 血液学的検査：白血球数、白血球分画、赤血球数、Hb、Ht、網状赤血球、血小板数
- 5) 血液生化学検査：GOT、GPT、TP、Alb、T-Bil、LDH、S-Cr、BUN、ALP、Na、K、Cl、CRP
- 6) 尿検査：蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血
- 7) 12誘導心電図
- 8) 免疫グロブリン：血清IgG、IgA、IgM
- 9) 細胞表面マーカー：CD3、CD4、CD8、CD13、CD19、CD33、CD34、CD38、CD41、CD45、CD56
- 10) 染色体キメリズム解析（ドナータイプ率(%)）

9.1.3. 前処置開始日(Day-8)から移植後100日(Day100)まで

以下に規定したDayにおいて実施した検査データは前後2日間のデータを許容する。

- 1) 自覚所見：自覚症状、P.S.(ECOG)、有害事象(急性GVHD(移植(Day0)から生着まで毎日、Day28、35、42、56、70、84、100)、移植関連合併症(前処置開始日(Day-8)から移植後100日(Day100)まで毎日)、生着不全・拒絶(Day0からDay42まで毎日)を含む)
- 2) バイタルサイン：血圧(収縮期・拡張期)、最高体温、脈拍数(Day-8から42まで毎日、Day56、70、84、100)
- 3) 併用・支持療法：輸血状況(外来時に前外来日以降の状況を問診)、併用薬剤使用状況(1日用量・用法、服薬期間)(Day-8からDay100)
- 4) 血液学的検査：白血球数、白血球分画、赤血球数、Hb、Ht、網状赤血球、血小板数(Day-8から生着確認まで毎日、Day28、35、42、56、70、84、100(移植後から造血回復が確認されるまで(生着確認まで)の期間については、生着日を正確に定めるため白血球数が200/ μ L未満の場合は2日間連続した欠測が無いように測定し、白血球数が200/ μ L以上になった時点より生着の規準を満たすまでは毎日測定する。ただし、白血球分画及び網状赤血球は医療機関の休日等の場合は未測定でも良い。)
- 5) 血液生化学検査：GOT、GPT、TP、Alb、T-Bil、LDH、S-Cr、BUN、ALP、Na、K、Cl、CRP(Day-8から生着確認まで隔日、移植後Day28、35、42、56、70、84、100)
- 6) 尿検査：蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血(Day-8から生着確認まで隔日、移植後Day28、35、42、56、70、84、100(Day28、100))
- 7) 12誘導心電図(Day42、100)
 - 8) 骨髄検査：有核細胞数、M/E比、巨核球数、骨髄細胞分画、(芽球、骨髄芽球、前骨髄球、骨髄球、後骨髄球、桿状核球、分葉核球、単球、リンパ球)(生着日から7日以内、Day100)
- 9) 免疫グロブリン：血清IgG、IgA、IgM(Day28、42、100)
- 10) 細胞表面マーカー：CD3、CD4、CD8、CD19、CD56(Day28、56、100)
- 11) ウイルス検査：CMV抗原(Day14、28、42、56、70、84、100)
- 12) 染色体キメリズム解析(Day28、56、100)(ただし、完全ドナータイプにならないと追

跡期間終了まで骨髄検査毎に行う

13) 移植細胞情報

- ①画分 B の Day0 移植臍帯血：総移植細胞数、生細胞率、CD34 陽性細胞数、(Day0)
- ②画分 A の増幅前(CliniMACS 分離後)臍帯血：総細胞数、生細胞率、CD34 陽性細胞数、コロニー形成細胞数 (Day0)
- ③培養 1 2 日目の移植増幅臍帯血：総細胞数、生細胞数、CD34 陽性細胞数 (増幅臍帯血移植日)

9.1.4. 移植後 101 日(Day101)後から 1 年まで

移植後 101 日から 1 ヶ月毎に外来にて実施する。

- 1) 自他覚所見：自覚症状、P.S.(ECOG)
- 2) 血圧(収縮期・拡張期)、来院時体温、脈拍数
- 3) 血液学的検査：白血球数、白血球分画、赤血球数、Hb、Ht、網状赤血球、血小板数
- 4) 血液生化学検査：GOT、GPT、TP、Alb、T-Bil、LDH、S-Cr、BUN、ALP、Na、K、Cl、CRP
- 5) 尿検査：蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血
- 6) 骨髄検査(6 ヶ月、9 ヶ月、12 ヶ月に実施) 有核細胞数、M/E 比、巨核球数、骨髄細胞分画、(芽球、骨髄芽球、前骨髄球、骨髄球、後骨髄球、桿状核球、分葉核球、単球、リンパ球)
- 7) 心電図 (12 ヶ月時のみ実施)
- 8) 呼吸機能検査(%VC,%FEV_{1.0}) (Day 100、1 年)
- 9) 心臓超音波検査 (EF %) (Day 100、1 年)

9.1.5. 中止時検査項目 (生着不全から再移植まで)

- 1) バイタルサイン：血圧(収縮期・拡張期)、最高体温、脈拍数
- 2) 血液学的検査：白血球数、白血球分画、赤血球数、Hb、Ht、網状赤血球、血小板数
- 3) 生化学的検査 GOT、GPT、TP、Alb、T-Bil、LDH、S-Cr、BUN、ALP、Na、K、Cl、CRP
- 4) 尿検査：蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血
- 3) 骨髄検査 (day 42、再移植前)

9.2. 検査・観察スケジュール

	登録時 ^{*)}	前処置開始前	前処置	移植日	試験期間・観察期間 ^{*)}									
					<Day -9	Day-8~ Day-1	Day 0	Day 14	Day 28	Day 35	Day 42	Day 56	Day 70	Day 84
患者背景情報	○													
前処置情報			Day-8~Day-2 まで毎日											
自覚症状・他覚所見	○		生着日まで毎日および Day28,35,42					○	○	○	○			
バイタルサイン	○		生着日まで毎日および Day28,35,42					○	○	○	○			
輸血・併用療法記録			生着日まで毎日および Day28,35,42											
急性 GVHD				移植日から Day 100 まで毎週										
移植関連合併症			前処置開始日から Day 100 まで毎週											
生着不全・拒絶				移植日から Day 42 まで										
【臨床検査】														
血液学的検査	○	○	生着日まで毎日 および Day28,35,42 ^{*)}					○	○	○	○			
血液生化学検査	○	○	生着日まで隔日 および Day28,35,42 ^{*)}					○	○	○	○			
尿検査	○	○	生着日まで隔日 および Day28,35,42 ^{*)}					○	○	○	○			
心電図		○					○						○	
骨髄検査		○		生着日+7 日以内									○	
免疫グロブリン		○			○		○						○	
細胞表面マーカー		○			○				○				○	
ウイルス検査					○	○		○	○	○	○	○	○	
染色体キメリズム		○			○				○				○	
胸部 X 線	○												○	
呼吸機能検査	○												○	
心臓超音波検査	○												○	
動脈血酸素飽和度	○													

* 症例登録の1週間前以内にスクリーニング検査を実施する。

規定した Day において実施した検査データは前後2日間のデータを許容する。

+ 白血球数が 200/ μ L 未満の場合は2日間連続した欠測が無いように測定し白血球数が 200/ μ L 以上になった時点より生着の規準を満たすまでは毎日測定する。

10. 目標症例数と研究実施期間

10.1. 目標症例数

目標症例数は解析対象症例 15 症例とする。

10.2. 研究実施期間

登録期間及び追跡期間は以下のとおりとする。

登録期間：1 年(2005 年 9 月～2006 年 9 月)もしくは目標症例数到達時

追跡期間：各症例を移植後 1 年まで追跡する

11. エンドポイントの定義

11.1. 主要エンドポイント

11.1.1. 移植後 100 日(Day100)までの Grade3 以上の有害事象の発現数及び頻度

8 章で示した有害事象を NCI CTCAE(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) v3.0 日本語訳版(別冊)、Glucksberg 規準、Bearman らの規準等で評価する。

11.1.2. 好中球生着日数

好中球生着とは臍帯血移植後、好中球数の 2 日間連続した測定値でいずれも 500/ μ L 以上となることを指し、好中球生着日とはその 2 日間のうち最初の測定日を生着日とする。

したがって、好中球生着日数とは臍帯血移植日を起算日として好中球生着日までとする。いずれのイベントも観測されない場合で、その後、生存した症例では最終生存確認日、追跡不能となった症例では追跡不能となる前の最も新しい外来受診日・入院中の診療日で打ち切りとする。

11.2. 副次エンドポイント

11.2.1. 血小板生着日数

血小板生着とは臍帯血移植後、血小板数の測定値が 2 回連続した測定値でいずれも 50,000/ μ L 以上となることを指し、血小板生着日とはその 2 日間のうち最初の測定日を生着日とする。ただし血小板輸血後 7 日以上たった測定値を採用する。したがって、血小板生着日数とは臍帯血移植日を起算日として血小板生着日までとする。いずれのイベントも観測されない場合で、その後、生存した症例では最終生存確認日、追跡不能となった症例では追跡不能となる前の最も新しい外来受診日・入院中の診療日で打ち切りとする。

11.2.2 赤血球生着日数

赤血球生着とは臍帯血移植後、網状赤血球数の 2 日間連続した測定値でいずれも 10%以上となることを指し、しかも最終輸血終了後 7 日以上たっていることとする。赤血球生着日とはその 2 日間のうち最初の測定日を生着日とする。したがって、赤血球生着日数とは臍帯血移植日を起算日として赤血球生着日までとする。いずれのイベントも観測されない場合で、その後、生存した症例では最終生存確認日、追跡不能となった症例では追跡不能

となる前の最も新しい外来受診日・入院中の診療日で打ち切りとする。

11.2.3. 総細胞・CD34 陽性細胞増幅率

培養開始時、培養後 7 日目、12 日目の各時点での総細胞および CD34 陽性細胞の個数と培養前のそれらの個数の比とする。

11.2.4. 輸注総細胞数

増幅培養した CD34 陽性細胞における輸注総細胞数とする。

11.2.5. 培養移植細胞幹細胞マーカー

12 日間の培養で増幅される移植細胞に含まれる CD34 陽性細胞と共発現する CD133、CD90、CD117、CD184、CD135、HLA-DR、CD38 陽性細胞数とする。

11.2.6. 培養移植細胞コロニー形成細胞数

12 日間の培養で増幅される移植細胞に含まれるコロニー形成細胞数(CFU-GM、BFU-E、CFU-Mix)とする。

11.2.7. 全生存期間

移植日を起算日とし、すべての原因による死亡日までの期間とする。いずれのイベントも観測されない場合で、その後、生存した症例では最終生存確認日、追跡不能となった症例では追跡不能となる前の最も新しい外来受診日・入院中の診療日で打ち切りとする。

11.2.8. 無再発生存期間

移植日を起算日とし、すべての原因による死亡、再発のうち、最も早く生起したイベントの確認日までの期間とする。いずれのイベントも観測されない場合で、その後、生存した症例では最終生存確認日、追跡不能となった症例では追跡不能となる前の最も新しい外来受診日・入院中の診療日で打ち切りとする。再発とは血液学的再発をいい、末梢血血液検査、骨髄検査にて芽球が 5%以上出現した状態をいう。

11.2.9. 治療完遂の有無

治療完遂とは臍帯血移植+増幅臍帯血移植が完遂できたことを指す。

11.2.10. 移植関連合併症死の頻度(移植後 100 日以内)

移植関連合併症死とは生着不全、感染症（ウイルス感染症を含む）、前処置に伴う臓器不全、GVHD、TMA、VOD による死亡とする。

11.2.11. 移植後 100 日時点での免疫学的回復能

移植後 100 日の時点での CD4 および CD8 リンパ球数、CD4/CD8 比、血中グロブリンレベル(IgG、IgA、IgM 濃度)を評価する。

12. 統計学的考察

12.1. 目標症例数の設定根拠

現在の成人臍帯血移植における移植後 42 日時点での好中球生着率は 0.76 である。したがって、帰無仮説を「本治療法における移植後 42 日時点での好中球生着率は 0.76 である」と