

し、対立仮説を「本治療法における移植後 42 日時点での好中球生着率は 0.95 である」とする。Brookmeyer-Crowley の方法に基づいて帰無仮説を片側有意水準 0.05、検出力 80%で棄却するために必要な解析対象症例数は 15 例以上である。したがって、目標症例数は解析対象症例 15 例とした。

## 12.2. 解析対象集団の定義

### 12.2.1. 解析対象集団

本試験における解析対象集団は増幅臍帯血移植が実施された登録症例を臨床効果および安全性についての解析対象症例とする。ただし、登録後に不適格であると判明した症例は除く。また、増幅臍帯血移植前の安全性についても検討する。

## 12.3. 解析項目・方法

### 12.3.1. 解析対象集団の構成

登録症例数、適格症例数、前処置開始症例数、臍帯血移植開始症例数、増幅臍帯血移植開始症例数、解析対象集団の症例数を治療群別に算出する。増幅臍帯血移植を開始しなかった症例および登録後に不適格が判明した症例については、理由別に集計を行う。

### 12.3.2. 患者背景およびベースライン測定値

患者背景およびベースライン測定値について、適切な要約統計量を算出する。

### 12.3.3. 治療情報

延期、減量を行った症例および治療を中止した症例の割合を算出し、その理由別に頻度を算出する。

### 12.3.4. 症例の取扱い

主任研究者は、研究終了後に統計解析責任者および症例検討委員と協議の上、以下の 1) から 4) に該当する症例の解析時の取扱いを決定する。

#### 1) 不適格例

適格規準にあてはまらない症例

#### 2) 中止例

7.4 項で示した中止規準に該当する症例

#### 3) 脱落例

本研究と直接関係のない理由で観察、検査を打ち切ったもの。(転居、多忙などによる不来院、転医、本人・家族から同意の撤回の申し入れがあった場合など)

#### 4) 逸脱例

処置違反(前処置剤、免疫抑制剤の用法・用量違反など)、観測不備(観察、検査、評価の不備)

## 12.4. 主要エンドポイントの解析

### 12.4.1. 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

移植後 100 日までの有害事象の種類、Grade、発現頻度、及び有害事象発現までの期間等についてそれぞれ集計を行う。

### 12.4.2. 好中球生着日数

Kaplan-Meier 法により生着日数曲線を推定し、生着日数の中央値、移植後 42 日生着率とその 95%信頼区間を推定する。また、帰無仮説「好中数生着率が 0.76 である」に対して有意水準 0.05 の Brookmeyer-Crowly の検定を行う。

## 12.5. 副次エンドポイントの解析

### 12.5.1. 血小板生着日数

Kaplan-Meier 法により血小板生着日数曲線を推定し、各々の生着日数の中央値、臍帯血移植後 100 日生着率とその 95%信頼区間を推定する。

### 12.5.2. 赤血球生着日数

Kaplan-Meier 法により血小板生着日数曲線を推定し、各々の生着日数の中央値、臍帯血移植後 42 日生着率とその 95%信頼区間を推定する。

### 12.5.3. 総細胞数・CD34 陽性細胞数の増幅率

培養 4 日目、7 日目、10 日目、12 日目での総細胞・CD34 陽性細胞増幅率の中央値とその 95%信頼区間を算出する。さらに、総細胞数・CD34 陽性細胞数の増幅率と好中球・血小板生着日数の Spearman の順位相関係数を算出する。このとき、CD34 陽性細胞数については臍帯血移植と増幅臍帯血移植に層別する。

### 12.5.4. 輸注総細胞数

輸注総細胞数の平均値と 95%信頼区間を推定する。さらに、輸注総細胞数と好中球・血小板生着日数の Spearman の順位相関係数を算出する。

### 12.5.5. 培養移植細胞幹細胞マーカ

各培養移植細胞幹細胞マーカの個数の平均値と 95%信頼区間を推定する。さらに、培養移植細胞幹細胞マーカの個数と好中球・血小板生着日数の Spearman の順位相関係数を算出する。

### 12.5.6. 培養移植細胞コロニー形成細胞数

各培養移植細胞コロニー形成細胞数の平均値と 95%信頼区間を推定する。さらに、各培養移植細胞コロニー形成細胞数と好中球・血小板生着日数の Spearman の順位相関係数を算出する。

### 12.5.7. 全生存期間

Kaplan-Meier 法により生存時間曲線を推定し、臍帯血移植後 1 年生存率とその 95%信頼区間を推定する。

### 12.2.8. 無再発生存期間

Kaplan-Meier 法により生存時間曲線を推定し、臍帯血移植後 1 年無再発発生率とその 95% 信頼区間を推定する。

#### 12.5.9. 治療完遂の有無

治療完遂割合とその 95%信頼区間を推定する。

#### 12.5.10. 移植関連合併症死の頻度(臍帯血移植後 100 日以内)

臍帯血移植後 100 日時点での移植関連合併症死の頻度を集計する。

#### 12.5.11. 臍帯血移植後 100 日時点での免疫学的回復能

臍帯血移植後 100 日時点での各血球数の平均値及び 95%信頼区間を算出する。

#### 12.5.12. 臍帯血移植後 100 日時点での染色体キメリズム

ドナー由来細胞の比率及び 95%信頼区間を算出する。

#### 12.5.13. 移植後 100 日時点での急性 GVHD、慢性 GVHD の出現と重篤度

臍帯血移植後 100 日の時点での急性 GVHD、慢性 GVHD の頻度を重篤度別に集計する。

### 12.6. 中間解析

主任研究者、症例検討委員、統計解析責任者は、好中球数の生着不全について評価を行う。症例登録および研究中止の手順は以下のとおりである。

- 1) 最初の 3 例は連続登録を行う。
- 2) 最初の 3 例中 2 例以上に生着不全が認められた場合は、本研究を中止する。
- 3) 最初の 3 例中 1 例に生着不全が認められた場合は、4 例目以降は 1 例毎に登録を行い、生着を確認した後に新たな症例の登録を行う。4 例目以降で生着不全例を認めた場合は、その時点で本研究を中止する。
- 4) 最初の 3 例中生着不全が 1 例も認められない場合は、次の 3 例も連続登録を行う。
- 5) 6 例中 2 例以上に生着不全が認められた場合は、本研究を中止する。
- 6) 6 例中 1 例に生着不全が認められた場合は、7 例目以降は 1 例毎に登録を行い、生着を確認した後に新たな症例の登録を行う。7 例目以降で生着不全例を認めた場合は、その時点で本研究を中止する。
- 7) 6 例中生着不全が 1 例も認められない場合は、残りの症例も連続登録を行う。
- 8) 7 例目以降の症例で、2 例目の生着不全例を認めた場合は、その時点で本研究を中止する。

### 13. 症例報告書の記入と提出

#### 13.1. 様式と提出期限

症例報告書(以下、CRF)は 7 冊からなる分冊型である。各分冊タイトルと提出期限は次の通りである。

---

| 分冊タイトル | 提出期限 |
|--------|------|
|--------|------|

---

|                    |                     |
|--------------------|---------------------|
| 登録前～臍帯血移植前処置前      | 症例登録後 2 週間以内        |
| 臍帯血移植前処置前～増幅臍帯血移植  | 増幅臍帯血移植後 2 週間以内     |
| 増幅臍帯血移植後～42 日      | 移植後 42 日目から 4 週間以内  |
| 増幅臍帯血移植後 43～100 日  | 移植後 100 日目から 4 週間以内 |
| 増幅臍帯血移植後 101 日～1 年 | 移植後 1 年目から 4 週間以内   |
| 中止時                | 試験中止後ただちに           |
| 死亡時                | 死亡後ただちに             |

### 13.2. 記入方法

記入の際には以下の事項を遵守すること。

- ・記入および訂正は試験責任医師または試験分担医師が行う。ただし、医学的判断を伴わない箇所については、試験責任医師または試験分担医師の監督のもと、その他の者が記入・訂正してもよい。
- ・記入した試験責任医師または試験分担医師は、所定の欄に署名または記名捺印する。
- ・訂正箇所は二重線で消し、訂正または訂正を確認した試験責任医師または試験分担医師は、訂正箇所に署名または捺印する。
- ・黒または青色のボールペンまたはペンで記入する。
- ・症例報告書の記入の際に用いる印鑑は、少なくとも症例単位で統一する。

記入方法に関して質問がある場合は、データセンターに問い合わせること。

### 13.3. 送付方法

試験責任医師または試験分担医師は、記入が完了した症例報告書(原本)を提出期限内にデータセンターへ郵送する。ただし、提出前にコピーを作成し、試験責任医師はデータセンターからデータベース固定の連絡があるまで保管する。

#### 症例報告書の提出先

〒650-0047 神戸市中央区港島南町 1-5-4

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

BRI データセンター

TEL : 078-303-9116 FAX : 078-303-9117

### 13.4. 症例報告内容の確認と問い合わせ

データマネジメント担当者は、データセンターに送付された記入済みの CRF を受領し、以

下の項目を確認する。

- ・記入の不備  
試験責任医師または試験分担医師の押印忘れ、記入漏れ、誤字・脱字、判読不能 など
- ・プロトコルとの整合性  
適格規準、治療計画、観察・検査・報告スケジュールとの整合性 など
- ・CRF 記入内容間の整合性：同一日同一項目の異なる検査結果、試験治療中止日以降の投与記録など
- ・重篤な有害事象等に関する報告書との整合性
- ・データマネジメント担当者は、照会すべき点をデータ照会票にまとめ、試験責任医師または試験分担医師に送付する。
- ・試験責任医師または試験分担医師は、データ照会票に回答を記入し、署名の上データセンターに FAX 送信する。試験責任医師は、FAX 送信したデータ照会票をデータセンターからデータベース固定の連絡があるまで保管する。

## 14. モニタリング

### 14.1. 進捗管理

データマネジメント担当者は、症例登録および症例報告書回収の状況をまとめた試験進捗報告を3ヶ月毎に作成し、主任研究者および統計解析責任者に報告する

### 14.2. 試験モニタリング

#### 14.2.1. 方法

本試験では、データセンターに収集される症例登録票、症例報告書などの記録に基づく中央モニタリングによって、プロトコル遵守を確認する。

データマネジメント担当者は、CRF 内容確認において認められたプロトコル不遵守に関する問題点の一覧を作成し、主任研究者に送付する。主任研究者は報告内容およびその詳細を確認し、問題の再発が危惧される場合には、注意を喚起する News letter の発行などの対策を講じる。

#### 14.2.2. 項目

モニタリング担当者は、以下の項目について確認する。

- 1) 適格規準との整合性
- 2) プロトコル治療計画との整合性
- 3) 重篤な有害事象の未報告
- 4) 発生した有害事象と中止規準との整合性
- 5) 必須観察・検査の未実施
- 6) その他、プロトコル逸脱などの問題点

### 14.3. 症例検討委員会

症例検討委員会は、5名の医師から構成され、各被験者の適格性について合議する。なお、過半数以上の出席がなければ、症例検討委員会を開催することは出来ない。症例検討委員会で適格と判断されれば、4. 適格規準に記載した手順に従って、外部専門家（独立データモニタリング委員）の確認を得る。議長は、必要に応じて委員以外の医師を招集して、意見を求めることができる。

### 14.4 独立データモニタリング委員会

独立データモニタリング委員会は、主任研究者からの依頼を受けて以下の報告を評価し、主任研究者にプロトコルの改訂(17. プロトコルの改訂参照)または試験の早期中止(18.2. 試験の早期中止参照)を提言する。

- ・主任研究者からの試験進捗報告および試験モニタリング報告(3ヶ月ごと)
- ・統計解析責任者からの中間解析の結果報告
- ・主任研究者から送付された重篤な有害事象報告(随時)
- ・論文や学会発表など、当該試験以外からの関連報告(随時)

## 15. 倫理的事項

### 15.1. 遵守すべき諸規則

本試験に関与するすべての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言」(2000年10月改訂版)、「臨床研究に関する倫理指針」(平成15年厚生労働省告示第255号)および「トランスレーショナルリサーチ実施にあたっての共通倫理審査指針」に従う。

### 15.2. 説明・同意文書の作成と改訂

説明文書には、少なくとも以下の事項が含まれていなければならない。ただし、被験者を意図的に誘導するような記載をしてはならない。

- 1) 試験が研究を伴うこと
- 2) 試験の目的
- 3) 試験の方法
- 4) 被験者の試験への参加予定期間
- 5) 試験に参加する予定の被験者数
- 6) 予期される臨床上の利益および危険性又は不便
- 7) 患者を被験者にする場合には、当該患者に対する他の治療方法の有無およびその治療方法に関して予想される重要な利益および危険性

- 8) 試験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償および治療
- 9) 試験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者又はその代諾者は、被験者の試験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、試験に参加しない場合に受けるべき利益を失ったりすることはないこと。
- 10) 試験への参加の継続について被験者又はその代諾者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者又はその代諾者に伝えられること。
- 11) 試験への参加を中止させる場合の条件又は理由
- 12) モニタリングまたは監査担当者、倫理審査委員会および規制当局が原医療記録を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意文書に被験者又はその代諾者が記名捺印又は署名することによって閲覧を認めたことになること。
- 13) 試験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。
- 14) 被験者が費用負担する場合にはその内容
- 15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容
- 16) 試験責任医師又は試験分担医師の氏名、職名、連絡先
- 17) 被験者が試験および被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合又は試験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口
- 18) 被験者が守るべき事項
- 19) 当該臨床試験の成果により特許権等が生み出される可能性があることおよび特許権等が生み出された場合の帰属先
- 20) 当該臨床試験に係る資金源、起こりうる利害の衝突および研究者等の関連組織との関り
- 21) 説明文書作成日、版

同意文書には、以下の事項を含まなければならない。

- 1) 臨床試験名
- 2) 説明文書作成日、版
- 3) 説明日、試験責任／分担医師の記名捺印もしくは署名欄
- 4) 同意日、被験者の記名捺印もしくは署名欄
- 5) 説明の内容を理解し、試験に参加することに同意する旨の記述
- 6) 実施医療機関名

同意撤回文書には、以下の事項を含まなければならない。

- 1) 臨床試験名
- 2) 試験責任医師または試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄
- 3) 同意撤回日、被験者の記名捺印もしくは署名欄
- 4) 試験参加への同意を撤回する旨の記述

## 5) 実施医療機関名

試験開始後に試験責任医師が被験者の同意に関連する新たな知見を得、説明・同意文書の改訂が必要と判断した場合には、それを改訂する。被験者の同意に関連する新たな知見とは、例えば当該治療法等に関連する新たな有害事象の情報、あるいは当該疾患に関わる新治療法等の開発に関する情報などを指す。なお、改訂の内容を重大と判断する場合は所属する医療機関の倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。

### 15.3. 説明と同意(インフォームド・コンセント)

試験責任医師または試験分担医師は、被験者が試験に参加する前に、説明文書を用いて十分説明し、試験への参加について自由意思による同意を本人から文書として得る。

文書による同意を得る際には、説明を行った試験責任医師または試験分担医師、ならびに被験者が説明文書の内容を十分理解した上で、同意文書に各自日付を記入し、記名捺印または署名する。

試験責任医師または試験分担医師は、記名捺印または署名した同意文書の写しを説明文書と共に被験者に交付し、同意文書原本は説明文書と共にカルテに添付して当該医療機関で保管する。

説明文書に重大な改訂があった場合、試験責任医師または試験分担医師は試験参加中の被験者に対して改訂後の説明文書を用いて再度説明し、試験参加の継続について自由意思による同意を本人から文書として得る。

試験参加中の被験者が同意の撤回を申し出た場合、試験責任医師または試験分担医師、ならびに被験者はその旨を記載した文書(同意撤回文書)に各自日付を記入し、記名捺印または署名する。その同意撤回文書の写しを被験者に交付し、原本はカルテに添付して当該医療機関で保管する。

### 15.4. 個人情報の保護

試験に携わる関係者は被験者の個人情報保護に最大限の努力をほらう。試験責任医師または試験分担医師は、症例登録票および症例報告書等を当該医療機関外に提供する際には、連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し、それを用いる。医療機関外の者が被験者を特定できる情報(氏名・住所・電話番号など)は記載しない。データセンターが医療機関へ照会する際の被験者の特定は、試験責任医師または試験分担医師が管理する被験者識別コードまたはデータセンターが発行した登録番号を用いて行う。



原資料の直接閲覧を行った監査担当者、規制当局の担当者などは、そこで得られた情報を外部へ漏洩しない。

主任研究者等が試験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分に配慮する。

## 16. 試験の費用負担

### 16.1. 資金源および財政上の関係

本試験中に生じる下記の費用は施設研究費により支払われる。

- ・ 投与される増幅臍帯血の培養および品質管理に関わる費用
- ・ 健康保険適応外の試験の評価にかかわる骨髄のキメリズム、免疫学的検査、ウイルス学的検査

### 16.2. 試験治療に関する費用

本試験は健康保険診療内で行われる臍帯血移植の欠点を補うため、付加的にサイトカインにより培養した臍帯血造血幹細胞を臍帯血移植後、12日目に追加輸注するものである。培養臍帯血移植は施設研究費から支払われる。そのほかこの試験に関わる保険診療以外の検査内容（骨髄キメリズム検査、免疫学的検査、ウイルス学的検査）に関しても研究費から支払われる。

### 16.3. 健康被害に対する補償

本臨床試験の実施に起因して有害事象が発生し被験者に健康被害が生じた時は、適切な治療その他必要な措置を受けることができるように主任研究者、試験責任医師、試験分担医師、実施医療機関が対応する。ただし、提供される治療等には健康保険を適用し、その他金銭での補償は行わない。

## 17. プロトコルの改訂

試験開始後にプロトコルの改訂が必要になった場合、主任研究者はプロトコル作成委員の承認を得て改訂を行い、所属する研究機関の倫理審査委員会に改訂内容およびその理由を報告する。改訂の内容が重大と判断される場合は、加えて、主任研究者の所属する研究機関の倫理審査委員会で再度審査を受け、承認を得なければならない。各実施医療機関での再審査の必要性については、試験責任医師の判断に委ねる。

改訂中に症例登録を中断する必要がある場合には、主任研究者は試験責任医師および試験分担医師、独立データモニタリング委員、データセンター、統計解析責任者にその旨を連絡する。

改訂後、主任研究者は改訂後のプロトコルまたは改訂内容を試験責任医師および試験分担医師、独立データモニタリング委員、データセンター、統計解析責任者に送付する。試験責任医師はプロトコルの改訂内容に応じて被験者への説明文書を改訂する。改訂手順については、「15.2. 説明・同意文書の作成と改訂」参照。

## 18. 試験の終了と早期中止

### 18.1. 試験の終了

追跡期間(「10.2. 試験期間」参照)の終了及びデータベースの固定をもって試験の終了とする。データセンターからデータベース固定の連絡を受けた主任研究者は、試験が終了したことを試験責任医師、統計解析責任者及び独立データモニタリング委員に報告する。報告を受けた試験責任医師は、医療機関の長および医療機関内の関連部門にその旨を報告する。

### 18.2. 試験の早期中止

#### 18.2.1. 試験の早期中止

以下の場合に試験を早期中止する。

- 1) 主任研究者からの試験進捗報告及び試験モニタリング報告を評価した結果、症例登録の遅れ、プロトコル逸脱の頻発などの理由により、試験の完遂が困難と判断された場合
- 2) 中間解析の結果もしくは観察された有害事象により、プロトコル治療の安全性に問題があると判定された場合
- 3) 論文や学会発表など、当該試験以外から得られた関連情報を評価した結果、プロトコル治療の安全性に問題があると判断された場合、または試験継続の意義がなくなったと判断された場合

#### 18.2.2. 試験の早期中止決定の手順

主任研究者は、「14.3. 独立データモニタリング委員会」の記載に従い、独立データモニタリング委員会の開催を依頼し、提言を受けなければならない。主任研究者はその提言を踏まえ、前節の規則に従い早期中止の決定を行った場合は、その理由及び以後の対応を直ちに試験責任医師、統計解析責任者、データセンター及び独立データモニタリング委員に連絡する。連絡を受けた試験責任医師は、被験者に早期中止及びその理由を伝え、直ちに然るべき対応を行う。加えて、医療機関の長及び医療機関内の関連部門にその旨を報告する。

## 19. 研究成果の帰属と結果の公表

本研究の成果は、先端医療センターに帰属するものとする。結果の公表にあたっては、

主任研究者、Medical adviser、統計解析責任者、試験責任医師が協議して筆頭著者を決定し、英語論文として発表する。ただし、主任研究者、副主任研究者、統計解析責任者、Medical adviser、試験責任医師の連盟による共同発表とし、レスポンスは主任研究者とする。

## 20. 研究組織

本研究は、平成 14 年度厚生科学研究「*ex vivo* 増幅臍帯血移植のトランスレーショナルリサーチ」研究班によって助成され、次のメンバーからなる実施体制により計画、実施する。

### 20.1 主任・副主任研究者

主任研究者

- ・先端医療振興財団 先端医療センター 再生医療研究部 主任研究員 伊藤 仁也  
〒650-0047 神戸市中央区港島南町 2-2  
TEL : 078-304-5773 FAX : 078-304-5774 E-mail : kimito@ibri-kobe.org

副主任研究者

- ・先端医療振興財団 先端医療センター 再生医療研究部 主任研究員 田中 宏和  
〒650-0047 神戸市中央区港島南町 2-2  
TEL : 078-304-5773 FAX : 078-304-5774 E-mail : htanaka@ibri-kobe.org

### 20.2 Medical adviser(*ex vivo* 増幅臍帯血移植のトランスレーショナルリサーチ・研究班)

- ・京都大学大学院医学研究科 発達小児科学 教授 中畑 龍俊(班長)  
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54  
TEL : 075-751-3290 FAX : 075-752-2361
- ・大阪大学大学院医学系研究科 分子病態内科学 教授 金倉 諒  
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15  
TEL : 06-6879-3870 FAX : 06-6879-3879
- ・京都大学大学院附属病院 輸血部 教授 前川 平  
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54  
TEL : 075-751-3628 FAX : 075-751-3631

### 20.3 研究実施施設

- ・先端医療振興財団 先端医療センター  
〒650-0047 神戸市中央区港島南町 2-2  
TEL : 078-304-1700(代表) FAX : 078-304-1708

### 20.4 研究担当医師

#### 20.4.1 試験診療責任医師

- ・先端医療振興財団 先端医療センター 診療管理部部長 永井 謙一  
TEL : 078-304-1700(代表) FAX : 078-304-1708

#### 20.4.2 試験分担医師

- ・先端医療振興財団 先端医療センター 診療管理部医師 橋本 尚子
  - ・先端医療振興財団 先端医療センター 再生医療研究部医師 伊藤 仁也
  - ・先端医療振興財団 先端医療センター 診療管理部医師 藤田 晴之
  - ・先端医療振興財団 先端医療センター 診療管理部医師 戸上 勝仁
- 
- ・京都大学医学部附属病院  
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54  
TEL : 075-751-3290 FAX : 075-752-2361  
平家 俊男  
足立 壮一  
平松 英文  
一戸 辰夫
- 
- ・神戸市立中央市民病院  
〒650-0047 神戸市中央区港島中町 4 丁目 6 番  
免疫血液内科 高橋 隆幸  
免疫血液内科 前田 明則  
免疫血液内科 松下 章子  
TEL : 078-302-4321 FAX : 078-302-7537
- 
- ・大阪大学医学部附属病院  
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15  
TEL : 06-6879-5111  
分子病態内科学 教授 金倉 譲  
分子病態内科学 助教授 松村 到  
分子病態内科学 助手 石川 淳

#### 20.5 研究協力者

- ・先端医療振興財団 先端医療センター 臨床研究支援部  
臨床研究コーディネーター  
黒田 明子、赤穂 あや、茂木 美和、藤田 佳奈子、福永 昌美  
TEL : 078-304-1700(代表)

## 20.6 研究事務局

- ・先端医療振興財団 先端医療センター 臨床研究支援部内  
TEL : 078-304-1700(代表)

## 20.7 症例検討委員会

- ・先端医療振興財団 先端医療センター 診療管理部 永井 謙一
- ・先端医療振興財団 先端医療センター 診療管理部 橋本 尚子
- ・神戸市立中央市民病院 免疫血液内科 高橋 隆幸
- ・神戸市立中央市民病院 免疫血液内科 前田 明則
- ・神戸市立中央市民病院 免疫血液内科 松下 章子

## 20.8 独立データモニタリング委員

- ・東海大学総合医学研究所 細胞移植再生医療科 教授 加藤 俊一  
〒259-1193 神奈川県伊勢原市望星台
- ・名古屋第一赤十字病院 内科 部長 小寺 良尚  
〒453-0046 愛知県名古屋市中村区道下町 3-35
- ・兵庫医科大学 血液腫瘍内科 教授 原 宏  
〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1

## 20.9. 統計解析責任者

- ・先端医療振興財団 臨床研究情報センター 臨床試験運営部 大門 貴志  
〒650-0047 神戸市中央区港島南町 1-5-4

## 20.10. 登録センター／データセンター

- ・先端医療振興財団 臨床研究情報センター 臨床試験運営部内  
プロトコル担当：黒中 香織  
データマネジメント担当：大門 貴志  
〒650-0047 神戸市中央区港島南町 1-5-4  
TEL : 078-303-9116 FAX : 078-303-9094

## 20.11. 研究協力施設(症例リクルート機関)及び研究協力医師

- ・京都大学医学部附属病院

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

TEL : 075-751-3290 FAX : 075-752-2361

平家 俊男

一戸 辰夫

- ・神戸市立中央市民病院

〒650-0047 神戸市中央区港島中町 4 丁目 6 番

TEL : 078-302-4321 FAX : 078-302-7537

免疫血液内科 高橋 隆幸

- ・大阪大学医学部附属病院

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15

TEL : 06-6879-5111

分子病態内科学 教授 金倉 譲

分子病態内科学 助教授 松村 到

分子病態内科学 助手 石川 淳

## 20.12 プロトコール作成委員

- ・先端医療センター再生医療研究部 伊藤 仁也

〒650-0047 神戸市中央区港島南町 2 丁目 2 番

- ・京都大学大学院医学研究科 発達小児科学 足立 壮一

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

- ・京都大学大学院医学研究科 血液病態学 一戸 辰夫

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

## 20.13 細胞増幅施設

- ・先端医療振興財団 先端医療センター セルプロセッシングセンター  
培養細胞製造責任者

先端医療センター再生医療研究部 伊藤 仁也

TEL : 078-304-5113 FAX : 078-304-5114

## 20.14 外部臨床検査委託機関

三菱化学ビーシーエル株式会社

TEL : 078-304-5955 FAX : 078-304-5955

## 21. 記録等の保存

被験者の同意に関する記録、症例報告書作成のための基礎データ(検査データ等)、試験審

査委員会の記録等、医療機関において作成された記録文書については、当該医療機関の長が定めた保管責任者が適切に保管する。また、増幅臍帯血の製造及び出荷可否判定等に関するデータは、セルプロセッシングセンターの保管責任者が適切に保管する。

臨床研究実施計画書、総括報告書等については主任研究者が適切に保存する。症例報告書の原本は研究実施期間中を通じ、データセンターで保管する。保管期間は、研究の中止もしくは終了の後3年を経過した日まで適切に保存しなければならない。

|     | 必須文書の種類  | セルプロセッシング<br>センター | 医療<br>機関                | 担当<br>医師              |
|-----|--|-------------------|-------------------------|-----------------------|
| 開始前 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・試験審査委員会の通知文書</li> <li>・医療機関の長の指示、決定に関する文書</li> <li>・同意説明文書、同意文書、及びその他の文書</li> <li>・研究実施計画書</li> <li>・増幅臍帯血の製造に関する手順書</li> <li>・研究依頼時に医療機関の長に提出する文書</li> <li>・研究担当医師、及び研究協力者リスト</li> </ul>  | ●                 | ●<br><br><br><br>●<br>○ | ●<br>●<br>●<br>●      |
| 期間中 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・増幅臍帯血の製造に関する文書</li> <li>・増幅臍帯血の品質に関する文書</li> <li>・試験審査委員会の研究継続に関する通知書</li> <li>・研究の継続に関する医療機関の長の指示、決定に関する文書</li> <li>・記名捺印または署名済みの症例報告書</li> <li>・研究担当医師からの重篤な有害事象報告書</li> <li>・研究運営事務局からの重篤な有害事象報告書</li> <li>・患者のスクリーニング名簿</li> </ul> | ●<br>●            | ●<br><br>●<br>○         | ●<br>●<br>○<br>●<br>● |
| 終了時 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・研究の中止、中断、及び終了に関する通知文書</li> <li>(1) 研究担当医師からの医療機関の長宛</li> <li>(2) 医療機関の長から研究担当医師及び試験審査委員会宛</li> </ul>   |                   | ●                       | ●                     |

●：原本保管，○：写し保管

## 22. 参考文献

- 1) Zittoun R, Mandelli F, Willemze R et al: Autologous or allogenic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. N Engl J Med. 332:217-223, 1995
- 2) Oh H, Gale RP, Zhang MJ, et al: Chemotherapy vs HLA-identical sibling bone marrow transplants for adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission. Bone Marrow Transplant 22:253-257, 1998

- 3) Stock W: Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia :risk-adapted strategies. In Hematology 1999 The American Society of Hematology Education Program Book, Washington, 87-96, 1999
- 4) Goldman JM and Druker BJ. Chronic myeloid leukemia: current treatment options. Blood 98:2039-2042, 2001
- 5) Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, *et al* : Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi anemia by means of umbilical cord blood from an HLA identical sibling. N Engl J Med 321 : 1174, 1989
- 6) Hattori K, Yabe H, Yabe M, *et al* : Cord blood stem cell transplantation for a patient with acute myelogenous leukemia (M1). 臨床血液 37(12):1371, 1996
- 7) 日本さい帯血バンクネットワークホームページ
- 8) 日本造血細胞移植学会 平成 15 年度全国調査報告書
- 9) Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, *et al* : Rapid and complete donor chimerism in adult recipients of unrelated donor umbilical cord blood transplantation after reduced-intensity conditioning . Blood 102 : 1915, 2003
- 10) Barker JN, Wagner JE : Umbilical-cord blood transplantation for the treatment of cancer. Nature Reviews 3 : 1038, 2003
- 11) Cairo MS, Law P, van de Ven C, *et al* : The in vitro effects of stem cell factor and PIXY321 on myeloid progenitor formation (CFU-GM) from immunomagnetic separated CD34<sup>+</sup> cord blood. Pediatr Research 32 : 277, 1992
- 12) Kasahara Y, Miyawaki T, Kato K, *et al* : Role of interleukin 6 for differential responsiveness of naïve and memory CD4<sup>+</sup> T cells in CD2<sup>-</sup> mediated activation. J Exp Med 172 : 1419, 1990
- 13) Dimitriou H, Matsouka C, Perdikoyanni C, *et al* : Phenotypic Characteristics of cord blood hemopoietic cells. Leukemia Res 22 : 755, 1998
- 14) 齋藤 滋 : 臍帯血細胞の分子生物学. 血液・免疫・腫瘍 5(3) : 257, 2000
- 15) Knutsen AP, Wall DA : Kinetics of T-cell development of umbilical cord blood transplantation in severe T-cell immunodeficiency disorders. J Allergy Clin Immunol 103 : 823, 1999
- 16) Wagner JE, Kernan NA, Steinbuch M, *et al* : Allogeneic sibling umbilical-cord-blood transplantation in children with malignant and non-malignant disease. Lancet 346 : 215, 1995
- 17) Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, *et al* : Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. N Engl J Med 337 : 373, 1997
- 18) Kato S, Nishihira H, Sako M, *et al* : Cord blood transplantation from sibling donors in Japan. Report of national survey. Int J Hematology 67 : 389, 1998
- 19) 日本さい帯血バンクネットワーク 臍帯血採取規準書(第三版)
- 20) 大沼 圭 : 胎盤娩出後の臍帯血採取法. 臨床病理 110 Supl : 21, 1999
- 21) 日本さい帯血バンクネットワーク 臍帯血移植の実施のための技術指針(改訂第一版)



- 22) 西平 浩一 : 日本国内の臍帯血バンクの現状. 日常診療と血液 7 (4) : 493, 1997
- 23) Ooi J, Iseki T, Takahashi S, *et al* : A clinical comparison of unrelated cord blood transplantation and unrelated bone marrow transplantation for adult patients with acute leukemia in complete remission. *Br J Haematol* 118:140, 2002
- 24) Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, *et al* : Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 339 : 1565, 1998
- 25) Gluckman E, Rocha V, Chastang C : European results of unrelated cord blood transplants. *Bone Marrow Transplantation* 21(Suppl.3) : 87, 1998
- 26) 中畑 龍俊 : 造血幹細胞の *ex vivo* 増幅の現状と将来. 臨床血液 42 (6) : 441, 2001
- 27) Ueda T, Tsuji K, Yoshino H, *et al* : Expansion of human NOD/SCID-repopulating cells by stem cell factor, Flk2/Flt3 ligand, thrombopoietin, IL-6 and soluble IL-6 receptor. *J Clin Invest* 105 : 204, 2000
- 28) Nakahata T : *Ex vivo* expansion of human hematopoietic stem cells. *Int J Hematol* 73 : 6, 2001
- 29) Migliaccio AR, Adamson JW, Stevens CE, *et al* : Cell dose and speed of engraftment in placental/umbilical cord blood transplantation: graft progenitor cell content is a better predictor than nucleated cell quantity. *Blood* 96 (8) : 2717, 2000
- 30) Wagner JE, Barker JN, DeFor TE *et al* : Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases : influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. *Blood* 100 (5) : 1611, 2002
- 31) Laughlin MJ, Barker J, Bambach B, *et al* : Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. *N Engl J Med* 344 : 1815, 2004
- 32) Shpall EJ, Quinones R, Giller R, *et al* : Transplantation of Ex Vivo Expanded Cord. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 8 : 1, 2002
- 33) Laroscak J, *et al* : Augmentation of umbilical cord blood (UCB) transplantation with ex vivo-expanded UCB cells: results of a phase 1 trial using the AastromReplicell System. *Blood* 101 (12) : 5061, 2003
- 34) Rubinstein P, Dobrila L, Rosenfield RE, Adamson JW, Migliaccio G, Migliaccio AR, Taylor PE, and Stevens CE. Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995 92(22):10119.
- 35) Ridell S *et al*: High dose cytarabine and total body irradiation with or without cyclophosphamide as a preparative regimen for marrow transplantation for acute leukemia. *J. Clin. Oncol.*6:576-582,1998
- 36) Jun Ooi *et al*: Unrelated cord blood transplantation for adult patients with de novo acute myeloid leukemia. *Blood* 15: 489-491,2004
- 37) Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH, *et al*: A simple, robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-oriented therapy in acute myeloid leukemia

- derived from the MRC AML 10 trial. *Br J Haematol.* **107**: 69–79, 1999.
- 38) Chessells JM, Hall E, Prentice HG, et al.: The impact of age on outcome in lymphoblastic leukaemia;MRC UKALL X and XA compared: a report from the MRC Pediatric and Adult Working Parties.*Leukemia* **12**: 463–473, 1998.
- 39) Stock W: Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia:risk-adapted strategies. In Hematology 1999 The American Society of Hematology Education Program Book, *Washington*, p.87–96, 1999
- 40) 特発性間質性肺炎の第4次診断規準, 2003
- 41) 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, 2004 4月

# 研究の説明を受ける患者さんへ

急性骨髄性白血病患者に対する同種臍帯血由来  
*ex vivo* 増幅 CD34 陽性細胞移植に関する臨床第 I 相 / 第 II 相試験

医療機関名：先端医療センター 再生医療研究部

作成年月日：2005 年 2 月 10 日 第 2 版

## 1. はじめに

新しい治療薬や治療法を開発するためには、動物実験から始まって、患者さ

んにも効果があるかどうか、実際に患者さんにご協力をいただいた上で慎重に評価する必要があります。多くの場合、現時点で最も広く行われている治療法と、新しく考え出された治療法がどれだけ効くか（有効性）、副作用がどれだけあるか（安全性）を比べることにより、どちらの治療法が良いか評価されます。この試験を「臨床試験」といいます。必ずしも新しい治療法がよいとは限りませんので、これを明らかにしようとする臨床試験は「治療」という面と「研究」という面の両方の面をもっていると言えます。しかし将来新しい治療法が実際に患者さんの病気の治療に使われ、医療全体に大きな利益をもたらす可能性があります。現在使われているすべての薬や治療法は、これまでに数多くの患者さんのご理解とご協力のもと参加頂いた臨床試験の成果から生み出されています。

臨床試験は大きく、動物での試験（非臨床試験）と健康な人での試験（Ⅰ相試験）や患者さんでの試験（Ⅱ～Ⅲ相試験）にわけられ、新しい治療法の有効性と安全性を確認します。今回私たちが行おうとしている臨床試験は、新しい治療法の効果と副作用を評価する第Ⅰ～Ⅱ相試験といわれる臨床試験になります。動物での試験で効果と安全性が確かめられている治療法を、患者さんのご協力のもと、効果や安全性の評価を行う最初の段階にあたります。

この試験で対象とする疾患は、急性骨髄性白血病です。現在急性骨髄性白血病を完全に治す治療としては化学療法しかありません。化学療法には抗腫瘍剤だけで治療する場合と、抗腫瘍剤の大量投与（通常量の数倍～10倍程度）のあとに、致命的な副作用である骨髄での造血抑制を避けるため、全ての血液を作り出せる細胞（造血幹細胞）の移植を併せて行う場合がありますが、どちらが患者さんに有効かについては、疾患やその時期、及び移植する細胞の種類によって違います。我が国では日本造血細胞移植学会から出されている「造血幹細胞移植の適応ガイドライン」において、こういった患者さんにどのような移植をす