

る方がよいのかという“適応”が示されています。

移植する細胞には「骨髄の細胞」、「造血因子を投与して造血幹細胞をみつめた末梢血の細胞」、「臍帯血の細胞」があり、それぞれ骨髄移植、末梢血幹細胞移植、及び臍帯血移植と呼ばれています。

細胞を提供して頂くドナー候補としては、まずヒト白血球抗原(HLA)が一致した血縁者が選ばれます。血縁者に HLA が一致したドナーの方が見つからない場合、まず公的機関である骨髄バンクで非血縁者ドナーを探し、HLA が一致した候補者を見つけます。ただし、ドナー登録者数は十分ではなく、骨髄バンクにおいても必ずしもドナー候補が見つかるわけではありません。また現在、末梢血幹細胞移植のドナーの方は血縁者のみに限られています。そのため、骨髄バンクでドナー候補が見つからなかった場合、次に臍帯血が候補となります。

臍帯血移植では、さい帯血バンクに保存されている臍帯血の中から、日本さい帯血バンクネットワークを通じて、患者さんの HLA と一致または 1 ないし 2 抗原不一致までの臍帯血が提供され、用いられています。

骨髄移植と比較した臍帯血移植の長所は、「ドナーの方への直接的負担がない」、「ドナーの方を探してから移植までの期間が短い」、「HLA が 1 及び 2 抗原不一致でも移植が可能 (移植後、移植細胞の免疫反応による急性の移植片対宿主病 (GVHD) の程度が軽く、重症の GVHD の頻度が低い)」などが挙げられます。

一方短所としては、「採取血液量や細胞数に限度があるため体重の重い患者さんには使えない」、「同種骨髄移植と比べ、移植後に移植細胞による造血が行われない場合が多い」、「造血の回復、特に血小板の回復が非常に遅くなる」などが挙げられます。

これまでの報告から、造血の回復には、移植する総細胞数と造血幹細胞数が関係していることがわかっています。総細胞数 $2-2.5 \times 10^7/\text{kg}$ 以上、CD34 陽性細胞数(ヒト造血幹細胞のほとんどが CD34 という抗原を表面もっています) $1.2-1.7 \times 10^5/\text{kg}$ 以上の細胞を移植した場合、好中球数及び血小板数の回復が早くなり、生

存率が高くなることがわかってきました。

「臍帯血移植の実施のための技術指針(日本さい帯血バンクネットワーク)」において、臍帯血移植に用いられる臍帯血は「原則として保存細胞数が患者体重(kg)あたり 2×10^7 個以上含むもの」とされています。しかし、臍帯血の場合、採取できる血液量や細胞数はある程度限られていますので、体重の重い患者さん、特に成人に用いることが難しいのが実状です。

この問題点を解決するため、凍結保存されている臍帯血中の CD34 陽性細胞を *ex vivo* (体の外) で培養し、増幅させた(数を増やした)後に患者さんに移植する方法が検討されるようになりました。

これまで海外ではいくつかの施設で、白血病患者さんを対象として *ex vivo* 増幅させた臍帯血 CD34 陽性細胞を用いた臨床試験が進められており、通常の臍帯血移植と比較して、増幅させた CD34 陽性細胞を移植したことによって明らかな副作用が強くあらわれるようなことはなかったものの、白血球や血小板の回復を早くする効果は得られなかったことが報告されています。

今回、これらの報告とは異なる培養方法で、臍帯血から分離した CD34 陽性細胞をより効率良く *ex vivo* 増幅できることを発見しました。新しい方法で増幅させた細胞は、今までの培養方法でできた細胞と比べて、高い造血回復能をもっていることが、マウスへの移植実験などの非臨床試験の結果から判っています。また増幅する前と比べて、ウイルス等の増殖がないことや癌化の徴候を認めないことなど、その安全性に関しても十分な評価を行ってきました。

同時に、安全に細胞を培養できる設備として先端医療センター内にセルプロセッシングセンター(CPC)を設け、その整備を進めてきました。CPC 内では厚生省の定める医薬品等の製造に関する規準(GMP 規準)に従って、細胞を培養、調整することができるようになりました。

以上のことを背景として、新しい培養方法で *ex vivo* 増幅させた CD34 陽性細胞を用いることにより、安全でさらに通常の臍帯血移植と比較して白血球や血小

板の回復を明らかに早める効果が得られることを期待し、この臨床試験を計画しました。

2. 臨床試験の目的と意義

この臨床試験では、日本さい帯血バンクネットワークに所属するさい帯血バンクより提供された臍帯血と、同じ臍帯血の一部を培養し、調整した増幅臍帯血を投与することで、白血球及び血小板の回復までの日数が短縮するか、強い副作用が発現しないかどうかについて検討します。

臍帯血移植はドナーの方に負担をかけないため、非常に期待される移植方法ですが、*ex vivo*で増幅した臍帯血造血幹細胞が移植に応用できるようになれば、これまで臍帯血移植の対象とならなかった体重の重い患者さんにも用いることが出来ます。さらに造血が回復するまでの日数を短縮できれば、予後の改善と同時に無菌室入室期間の短縮や感染症に対する治療薬の減量、輸血回数の軽減など医療費の面でも大きく貢献出来ると考えられます。

3. 臨床試験への参加・辞退

この臨床試験に参加するかどうかは、患者さんの自由意思です。また臨床試験への参加に同意して頂いた場合でも、いつでもこれを撤回できますし、臨床試験が始まってからでも患者さんからの申し出があれば、いつでも臨床試験への参加は中止できます。辞退された場合でも不利益を受けることは一切なく、その後の治療については責任をもって最善の治療を行います。

4. 臨床試験の方法

4-1：対象となる患者さんについて

この試験では、急性骨髄性白血病の患者さんで、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」で示されている、現時点で移植をしなかった場合より移植をした場合の方が、患者さんの予後が期待できる病期にある場合を対象としています。

また移植細胞の種類として

- 1) 造血幹細胞が提供可能な HLA 一致、あるいは HLA 1 抗原不一致の血縁者がいない。
- 2) 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 抗原不一致の非血縁ドナーがいない。または速やかなコーディネートが難しい。

ため、臍帯血移植が候補となる患者さんを対象としています。

さらにこの試験で定める規準として

- 1) 同意取得時の年齢が 12 歳以上 50 歳以下である。
- 2) 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 抗原不一致で、総細胞数として $3 \times 10^7/\text{kg}$ 以上かつ CD34 陽性細胞数を 4.5×10^6 個以上含む臍帯血が見出される。
- 3) 血縁者の方から末梢血幹細胞あるいは骨髄細胞の提供に関する同意が文書にて得られている。

及び転院後 1 週以内の検査等においてこの試験で定める除外規準(心疾患や呼吸器疾患などの疾患がある等)に該当しないことが必要となります。

臨床試験に参加して頂いた場合でも、通常の臍帯血移植と同じように輸血や抗生剤投与などは適切に行いますし、また合併症や他の病気などに対する治療が制限されることは決してありません。

4-2 : 治療の方法について

まずこの同意説明を受け、ご理解、同意を頂いた患者さんには神戸先端医療センター病院に転院して頂きます。その後、この試験で定める規準に該当しているか検査等をさせて頂き、臨床研究に参加して頂くことが適切かどうかの最終的な判定を行います。

その後は通常の臍帯血移植と同様に移植日 8 日前から前処置(放射線照射及び抗腫瘍薬投与)を行い、移植日に体重あたり $2 \times 10^7/\text{kg}$ 個の未処理の臍帯血を静脈から投与します。

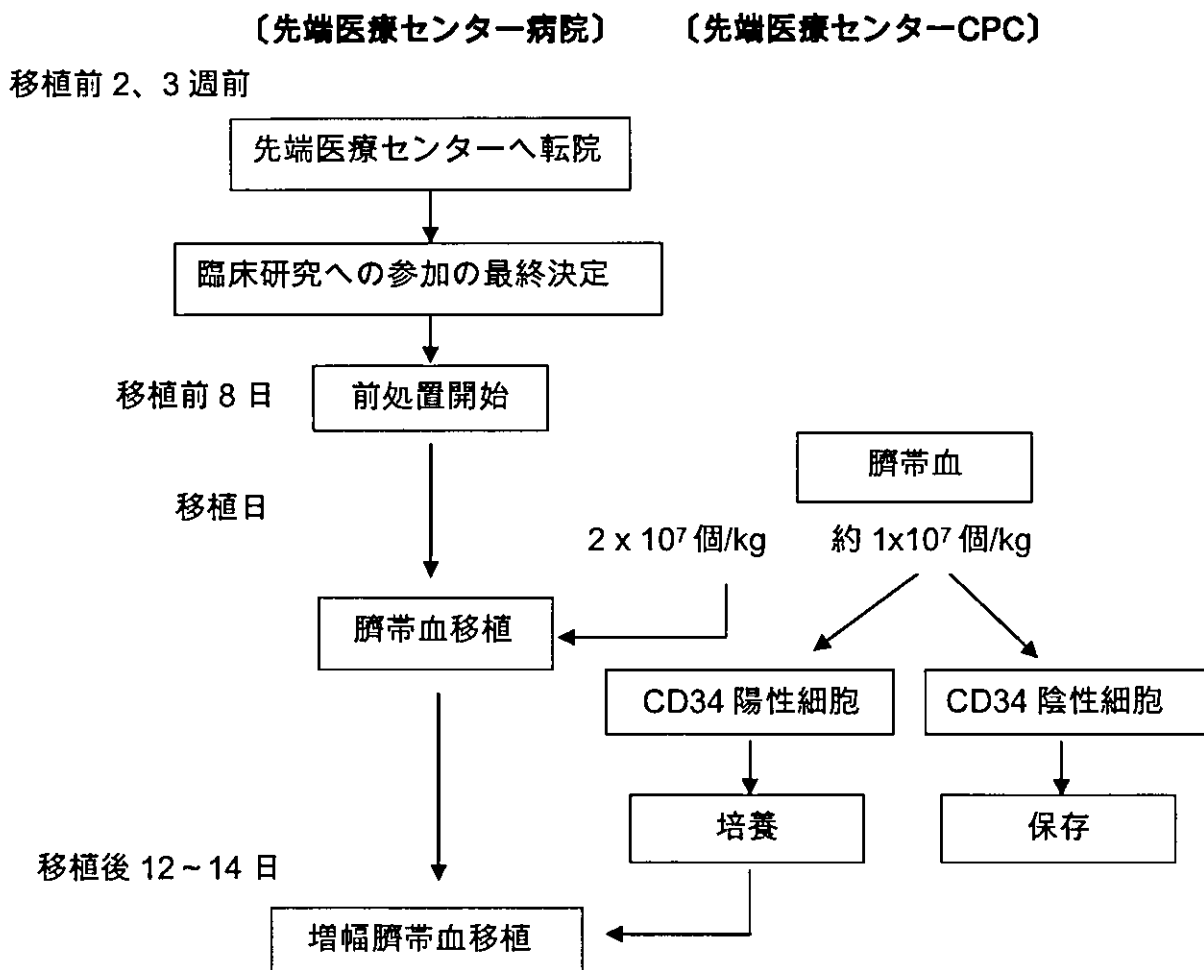
同時に、先端医療センターCPCにおいて、分けておいた約 $1 \times 10^7/\text{kg}$ 個の細胞から CD34 陽性細胞を分離し、培養を始めます。CD34 陰性細胞は培養せず、もう一度凍結し保存させて頂きます。この細胞はもし再発した場合などに、患者さんの免疫力を高めるために用います。他の研究等には使用しません。

培養した臍帯血は移植後 12 日に投与します。しかし、当日の患者さんの状態によっては、1、2 日投与を延期する場合があります(図 1)。

この試験でにご参加いただくために特にご理解頂きたい点は、

- 1) 転院後、最終決定の時点で参加に適切でないと判断された場合には、紹介して頂いた施設にお戻り頂き、その施設で引き続き治療を受けて頂く。
- 2) 万が一、分けておいた臍帯血中に以後の工程に必要な細胞数が含まれていなかった場合や、培養工程に必要な細胞数が分離出来なかった場合には、培養せずに当日(移植日)に患者さんに改めて投与させて頂く。
- 3) 培養期間中、培養液に細菌やウイルスが検出された場合や細胞が死んでしまった場合には、培養を中止し廃棄させて頂く。
- 4) 移植後の患者さんの状態によっては、増幅臍帯血を投与出来ない場合がある。という点です。2)~4)の場合は臨床試験への参加はその時点で中止となりますが、中止後も先端医療センターでの適切な治療を継続します。

図 1 治療の流れ



4-3：増幅臍帯血について

今回の臨床試験に用いる増幅臍帯血は、厚生省の定める医薬品等の製造に関する規準(GMP 規準)に従い、先端医療センター-CPC において、牛血清など他の動物由来の成分などを含まない培養液で培養し、作業手順書に則って調整したものです。添加する造血因子は Stem cell factor、Flt-3 ligand、Thrombopoietin、FP-6(Interleukin-6/ 可溶性 Interleukin-6 受容体の複合体) で、前 2 者は試薬として販売されているものを用いますが、その品質及び安全性は保証されており、また後 2 者は医薬品として販売されているものを用います。

4-4：臨床試験のスケジュール

登録時以後、以下の表 1 に示すスケジュールに従って検査を行います。移植

後 100 日目までを観察期間とし、1 年後までを追跡期間とします。この間、必要に応じて検査・観察を行います。

表 1 臨床試験中の検査予定

	登録時	前処置 開始日	移植日	観察期間						
				Day -8	Day 0	Day 28	Day 42	Day 56	Day 70	Day 84
患者背景情報	○									
自覚症状・他覚所見			生着日まで毎日			○	○	○	○	
バイタルサイン			生着日まで毎日			○	○	○	○	
急性 GVHD			移植日から Day 100 まで毎週							
移植関連合併症			移植日から 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			○	○	○	○	
血液生化学検査		○	生着日まで隔日			○	○	○	○	
尿検査		○		○					○	
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				Day14,21,28,35,42		○	○	○	○	
染色体キメリズム		○		○		○				○

尚、採取させて頂いた血液は一部保存させて頂きますが、造血因子の濃度測定やウイルスの検査などあくまで患者さん自身の検査にのみ使用させて頂きます。他の研究目的等に使用することはありません。

5. 臨床試験の予想される効果

通常の臍帯血移植は同種骨髄移植とくらべて、好中球数と血小板数回復が明らかに遅いことが報告されています。また、造血回復が遅れることは合併症の発症につながり、移植での死亡率が高くなるため、臍帯血移植の治療成績が伸び悩む主な原因の一つと考えられます(我が国における706例の成人臍帯血移植患者さんの移植後1000日時点での無病生存率は22.0%と報告されています)。

海外の2つのグループが行った*ex vivo*増幅させた臍帯血CD34陽性細胞を用いた臨床試験の成績を下を表2に示しますが、A、Bいずれの場合にも通常の臍帯血移植と比較して、増幅させた細胞を移植したことによって明らかな副作用が強くあらわれるようなことはなかったものの、好中球、及び血小板の回復が早くなる効果は認められませんでした。

この結果は恐らく造血回復に強く関係がある移植総細胞数及びCD34陽性細胞数の増幅が十分でなかったことが原因だと考えられます。

表2 海外での*ex vivo*増幅させた臍帯血CD34陽性細胞を用いた臨床試験の成績

	A	B
培養期間	0日間	12日間
総細胞数の増幅率	56倍(1.3-278)	2.05倍(0.06-10.19)
CD34陽性細胞数の増幅率	4倍(0.1-20)	0.5倍(0.09-2.45)
症例数	37例	28例
回復までの日数		
好中球>500/ μ L	28日(15-49)	22日(13-40)
血小板 >20,000/ μ L	106日(28-345)	94日(41-370)
生着不全	0/30例	3/24例
急性GVHD (>III度)	40.0%	27.3%

一方新しく開発された5種類の造血因子を組み合わせた12日間の培養法では、総細胞数及びCD34陽性細胞数いずれにおいても、これらの成績が明らかに上まわっており、総細胞数で約50-100倍、CD34陽性細胞数で約20-40倍の増幅効果

が得られています。

以上のことから、この培養方法で *ex vivo* 増幅させた CD34 陽性細胞を使うことで、通常の臍帯血移植と比較して白血球や血小板の回復が早まることが期待されます。また結果として、副作用による死亡が減少すれば、生存率も上がることが予想されます。

6. 臨床試験の予想される副作用

患者さんの状態、使用する薬剤などによって程度の差はありますが、骨髄移植や通常の臍帯血移植を行った場合と同じように、次の 6-1 や 6-2 にあげたような副作用が起こることが予想されます。

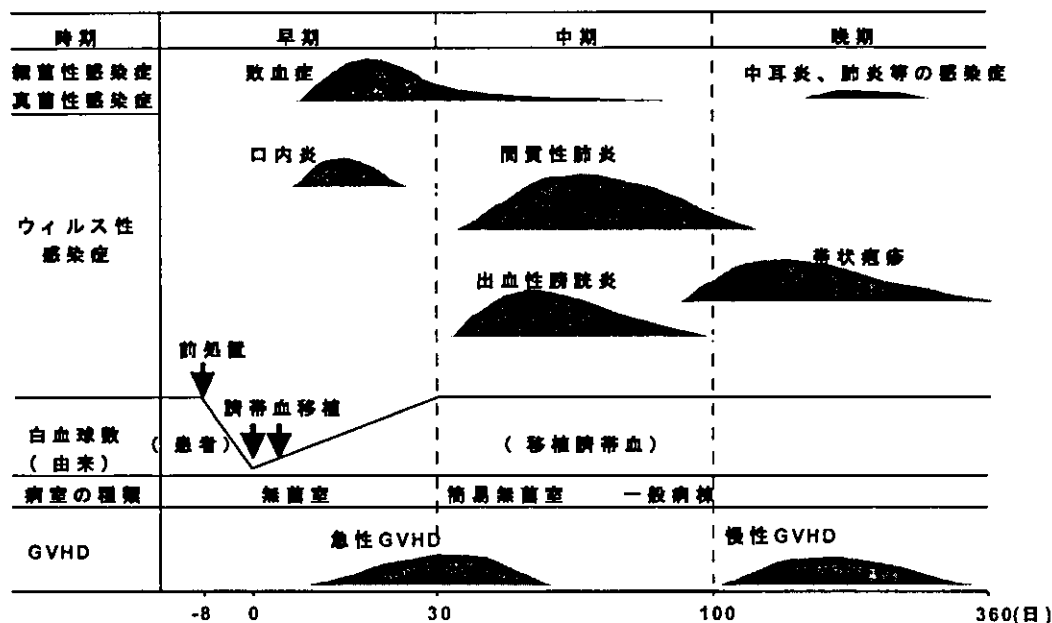
6-1：前処置に伴う副作用

1) 骨髄抑制 (貧血、白血球減少、血小板減少等)、2) 臓器障害 (強い吐き気、下痢等)、3) 感染症、4) 移植後 2 次発癌、5) 性腺機能障害 (不妊)、6) その他: 成長障害、甲状腺機能障害、白内障等

ここに挙げた副作用は、すべて通常の骨髄移植・臍帯血移植を行った場合にも起こる症状です。本試験中にこのような症状が起こった場合には、症状及び程度に応じて適切な治療を行います。

また、4)~6) はいずれも移植後数年経過した際に問題となるものですが、現在の患者さんの病気を治療する以上避けられないものであるとご理解下さい。いずれの場合も今後の定期的な診察の中で対応させていただきます。

図2 移植後に予想される感染症とその時期



6-2：臍帯血移植に伴う副作用

- 1) 移植後(9日頃)の発熱、2) 生着症候群 (engraftment syndrome)、3) 移植片対宿主病 (GVHD)、4) 臓器障害、5) 生着不全

以上の副作用も他の移植方法を行った場合にも起こる副作用です。

通常の臍帯血移植に伴う“副作用による死亡(治療関連死)”の割合は、施設間で差は認められますが、成人706例の解析の結果、約50%であることが報告されています。

6-3：増幅臍帯血移植に伴う副作用

増幅した臍帯血を移植することにより6-1や6-2の副作用が強くあらわれる可能性があります。これまでに海外で行なわれた増幅臍帯血を用いた移植例では生着不全率及びGVHD発症率についての評価がされており、あるグループからは生着不全は認めず、III度以上の急性GVHDの発症率が40.0%、慢性GVHDの発症率が63.2%であったとの報告がされています。また別のグループからは生着不全率は12.5%、III度以上の急性GVHDの発症率が27.3%であったとの報

告がされています。

今回の臨床試験では、いずれの場合においても、副作用を認めた場合には的確な評価をさせて頂いた上で、症状及び程度に応じて適切な治療を行います。

また臨床試験の継続が困難であれば、速やかに中止し、適切な治療法を行います。

7. 患者さんの病気に対する他の治療法

患者さんがこの治療法を希望しない場合は、患者さんご自身の病気、時期に応じた他の治療を受けることができます。

今国内で受けられる治療方法には以下の5つの方法があります。

1) 通常の臍帯血移植

「臍帯血移植の実施のための技術指針(日本さい帯血バンクネットワーク)」において薦められている「保存細胞数が患者体重(kg)あたり 2×10^7 個以上含む」臍帯血がありますので、通常の臍帯血移植を受けることができます。

2) 2抗原以上の HLA 不一致血縁者間移植

これまでの報告では、HLA が 2 抗原以上不一致の血縁者間での移植では、重症な急性 GVHD の発症や生着不全が非常に多いため、その対策として免疫担当細胞である T 細胞を除いた、大量の CD34 陽性細胞のみの移植が行われています。ただし技術的に実施施設が限られていますし、未承認の免疫抑制剤を使う場合があるなど試験的な面もあります。臍帯血移植と比較した場合には、生着までの日数が短いこと、また再発した場合に、免疫力を高める目的でドナーの方のリンパ球を移植することができるなどの有利な点があります。臍帯血移植と比べ、どちらが優れているかについては結論が出ていません。

3) 複数臍帯血移植

十分な数の細胞を移植するために、異なった臍帯血を同時に移植するもので、

国内でも 2003 年から一部の機関で試験的に行われており、安全性及び有効性において通常の臍帯血移植と変わらないことが報告されています。

4) 海外の骨髄バンクを通じたドナー検索

米国、韓国や台湾の骨髄バンクを通じて HLA の一致したドナーを検索し、提供を受けることができますが、再度検索の期間が必要ですし、約 300 万円の追加の自己負担がかかります。また HLA が一致した場合でも、人種の差によると思われる重症の GVHD が起こる場合があるなど、どのような場合に有効かについては結論が出ていません。

5) 移植なしでの化学療法

我々はこれまでの国内外での成績をもとに、現時点で移植をしなかった場合より移植をした場合の方が、患者さんの予後が期待できると判断し、今回の臨床試験への参加を求めています。しかしながらご説明させて頂いたように移植に伴う合併症や治療関連死が多いことも事実であり、移植しなかった場合の方がより長期に生存できる可能性もあります。

8. 再発について

完治を目指して移植を行った場合でも、残念ながら再発する場合があります。これまでに臍帯血移植を行った 706 例の患者さんの中で移植後 1000 日までに 48% に再発が認められたと報告されています。その場合の方針については改めて患者さん、ご家族とも十分にお話し合いをさせて頂き、決定致します。

9. 試験参加の中止について

以下の場合、試験への参加を中止し、患者さんの状態に応じて速やかに適切な処置を行います。

1) セルプロセッシングセンターでの分離、培養過程で不備が生じた場合

- 2) 試験開始後、この試験で定めた規準に合わないことが判った場合
- 3) 患者さんの状態から、医師が試験への参加が継続出来ないと判断した場合
- 4) 患者さんが同意を撤回した場合

10. 臨床試験の予定参加期間

この試験に参加された場合の予定参加期間は、登録後先端医療センター転院までの期間(約2-3週)、先端医療センターでの移植、移植後観察期間3、4ヶ月、及び退院後追跡期間6、7ヶ月の約1年間になります。

11. 臨床試験への予定参加人数

この試験では適格規準にあった急性骨髄性白血病患者さん15名に参加して頂く予定です。

12. プライバシーの保護

この臨床試験の結果は、「急性骨髄性患者に対する同種臍帯血由来 *ex vivo* 増幅 CD34 陽性細胞移植」に関する効果や安全であるかどうかを決めるために使用され、また医学雑誌などに発表されることがありますが、その際に患者さんの名前や身元などが明らかになるようなことはありませんし、患者さんやご家族のプライバシーが外部に漏れる心配は一切ありません。

また、臨床試験への参加を承諾されますと、臨床試験の内容を確認するために、再生医療審査会(臨床試験の実施に関して決定する委員会)の人、この臨床試験の関係者(このセンターの職員など)などが患者さんの診療録をみる必要がありますが、これらの人たちは業務上知りえたことに関して守秘義務があり、患者さんやご家族のプライバシーが外部に漏れる心配は一切ありません。

この同意書に署名されますと、製造製品の効き目や副作用について調べるために、上記の人たちが診療録などの内容を見ることについてもご了承いただくこととなります。

もし将来、この臨床試験で得られたデータを他の研究に用いる場合には、改めて再生医療審査会の承認を受けます。

13. 臨床試験の費用

この臨床試験では、臍帯血の分離、培養に関する費用および検査費用は厚生科学研究費補助金より賄われます。

14. 健康被害が発生した場合

この臨床試験が原因で何か異常を感じた場合は、速やかに担当医師にご連絡ください。適切な治療を行います。

この臨床試験は、これまでの報告をもとに科学的に計画され慎重に行われますが、もし臨床試験の参加期間中あるいは終了時に、副作用などの健康被害が生じた場合には担当医師をはじめ、医療スタッフが適切な診療と治療を行います。

患者さんご自身が、担当医師に事実と違った報告をしたり、担当医師の指示に従わなかったり、指示された用法用量を守らなかったことによって、その健康被害が生じた場合には、その限りではありません。

またこの時の補償（賠償）に関しては、私たちに過失がない限り、金銭的な補償（賠償）はありません。

また試験に参加して頂いたことに対しての謝礼金や通院等にかかる交通費をお支払いすることはありません。

15. 参加に伴い守っていただきたい事項

- 1) あなたが何か異常を感じた場合は、速やかに担当医師にご連絡ください。
- 2) 担当医師の指示に従った治療を受けてください。
- 3) 現在内服されているもの、健康増進用食品、ビタミン剤などはすべて担当医師に報告し、内服を続けてよいかどうかについてご相談ください。
- 4) この臨床試験について知りえた知識については口外しないでください。

上記の内容を守っていただけない場合には、担当医師から臨床試験参加の中止をお願いする場合があります。

16. 臨床試験後の結果の取り扱い

臨床試験の結果について知りたい場合は、担当医師に申し出てください。

臨床試験で発生したデータなどは10年間保管いたします。臨床試験終了後10年経過した時点で再生できない形で廃棄します。

保存しておいた検体を廃棄する場合は、匿名のまま、密封容器に廃棄あるいは焼却処分します。

この試験の結果によって生じる特許やその他の知的財産に関する権利は、この研究の主任研究者に帰属します。

17. 問い合わせ

この臨床試験について、心配なことやわからないこと、また何か異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師におっしゃって下さい。

担当診療科 (部)

■責任医師名・職名

■担当医師名・職名

連絡先電話番号

時間外緊急連絡先

■相談窓口

連絡先電話番号

18. 研究組織

本試験は厚生科学研究費補助金 (厚生科学研究ヒトゲノム・再生医療等研究事業) 「*ex vivo* 増幅臍帯血移植のトランスレーショナルリサーチ」研究班の研究として行います。

本研究は厚生科学研究費補助金 (厚生科学研究ヒトゲノム・再生医療等研究事業) 「*ex vivo* 増幅臍帯血移植のトランスレーショナルリサーチ」研究班からの資金に基づいて行われます。データ管理は神戸先端医療センター 臨床試験支援部の支援を受けます。また検査の一部に関しては三菱化学ビーシーエル社の援助を受けて行われます。

援助を受ける三菱化学ビーシーエル社との利害関係は一切ありません。

主任研究者：

所属 先端医療センター 再生医療研究部

職名・氏名 主任研究員 伊藤 仁也

説明日

西暦 200 年 月 日

説明を行った医師・協力者：

所属

職名・氏名

先端医療センター長 殿

臨床研究参加の同意文書

私は本臨床研究名：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相試験について、別紙の説明を読み、また担当医師から以下の項目の十分な説明を受けました。

- 臨床研究の目的 (研究を伴うこと)と方法
- 決められた検査は受けなければいけないこと
- 予想される効果および副作用
- 他の治療方法
- 臨床研究の期間と費用
- 同意しない場合も不利益を受けないこと
- この臨床研究に関する情報が逐次得られること
- 人権保護のためにとられる措置 (プライバシーの保護について)
- 健康被害が発生した場合について
- 参加に伴い守らなければならない事項
- この臨床研究に関する質問はいつでもできること、およびその問い合わせ先

私は上記臨床研究について、説明文書による十分な説明を受け、内容を理解致しましたので、私自身の自由意思によりこの研究に参加することに同意します。ただし、研究参加の途中でお断りする事があることを申し添えます。

同意日：200 年 月 日 本人氏名：_____ (自署)

同意日：200 年 月 日 代諾者氏名：_____ (自署)

本人との続柄：_____

* 患者さんが20歳未満の場合、代諾者の署名が必要です。

説明文書を持って 200 年 月 日に説明を行いました。

同意取得日：200 年 月 日

担当医師 _____ 科(部) _____ 印

同意撤回書

病院 病院長殿

私は、「試験名：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／前期第 II 相試験」へ参加することに同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回年月日： 西暦 20 年 月 日

本人署名： _____

代諾者署名： _____

*被験者本人が未成年の場合、代諾者の署名が必要です。

IV. 代表的論文