

いる。有害事象はカテゴリー内でアルファベット順に記載されている。

## 7.2 有害事象・有害反応の評価

有害事象・有害反応の評価には NCI-CTC ver3.0 日本語訳を用いる。有害事象の grading に関しては、それぞれ grade0-4 の定義内容に最も近いものに grading する。

## 7.3 予期される有害反応

本試験において予期される有害反応以下はのとおりである。

### 1) 早期合併症

acute GVHD

SIRS (systemic inflammatory response syndrome)

血球減少

### 2) 晩期合併症

chronic GVHD

造血幹細胞移植後の難治性感染症 30 症例に対するドナーCD4 T 細胞輸注療法では acute GVHD の増悪、あるいは chronic GVHD の増悪は認めていないが、ドナーリンパ球輸注療法(DLI)では 40~70%の症例で認められ (Blood 1995, Curr. Opin. Oncol. 1997, Exp. Hematol. 1999,)、症例の転帰に直結する事象のためここに予期される有害反応として明記する。

また SIRS は上記 30 例中 2 例に認められた。共に全身性 CMV 感染症の他に、重複感染症があり、また HLA は 2-locus 以上の不適合であった。血球減少はやはり上記 30 症例では認められていないが、50 例の再発白血病に対するドナーCD4 T 細胞輸注療法のうち、1 例で因果関係不明な白血球減少が 1 例で因果関係不明な血小板減少が認められていること、及び DLI においては 15~30%において血球減少が認められることより (Biology of Blood & Marrow Transplantation 2000, Bone Marrow Transplantation 1998)、ここに明記する。

## 7.4 有害事象の報告と対応

本治療を開始した後、臨床的に問題となる有害事象あるいは有害反応が出現した場合には、その因果関係に関わらず内容などにつき記載すると共に、患者あるいは代理人に説明し、本治療の継続の意志を再確認する。当該研究施設責任者は、事象・反応ごとに研究事務局を通じて研究代表者に報告する。研究代表者は適当な間隔で効果安全性評価委員長 (別途選出) に報告し、委員会開催の是非について決済をうけるものとする。緊急報告対象となる因果関係が否定できない重篤かつ未知の有害事象にていては、効果安全性評価委員 (別途選出) は、有害事象の程度、因果関係の有無およびその根拠、予測の可能性及びその根拠、試験追行の可否について検討し、研究代表者にコメントする。

副作用を含む調査票は検査を行うごとに記載し、E-mail 添付文書および FAX にて研究事務局まで通知する。なお、有害事象・有害反応が発現した場合は、プロトコルが定める検査計画を超えても、その転帰が確認できるまで可能な限りフォローを行うものとする。

### 7.4.1 安全性試験の緊急報告規定

#### 1) 急送報告

発生した以下の有害事象：adverse effect (AE)、有害反応：adverse reaction (AR)はすべて急送報告の対象とする。ただし有害反応の評価はNCI-CTC ver 3.0 を用いて行う。

- 1) 治療中および最終治療日から 30 日以内に発生したすべての死亡
- 2) 細胞治療に関連して発生した重篤で、かつ予期しない AE のうち生命を脅かすもの (Grade 4)。

#### 2) 急送報告の対象としない AR

- 1) 重篤(grade 4)であっても死亡以外の予期される AR は対象とならない。
- 2) 重篤(grade 4)であっても規定された治療法との関係がないと考えられた死亡以外の AR は、それが予期されるか否かを問わず、急送報告の必要はない。

#### 3) 急送報告の内容、期限、報告のルート

臨床試験中に発生した AE の事例が急送報告の対象になると判断したときには、その症例の担当医は当該施設研究責任者を経て、極めて迅速に、研究事務局を通じて研究代表者あて(一次報告)に報告する。研究代表者は、その事例が急送報告に当てはまると知った日から 7 日以内に当該施設の研究責任者より報告書(二次報告)を入手し、15 日以内に可能な限り完全な報告書(三次報告)を入手し、それを速やかに「効果・安全性評価委員会委員長」(別途選出)に提出する。

#### 4) 急送報告の審査・対応

「効果・安全性評価委員会」はその症例について詳細に審査・検討し、症例の取り扱いと今後の対応について主任研究者及び該当研究代表者に報告する。

### 7.4.2 通常の報告

予期していない grade2 および grade3 の AE 及び AR の報告：

予期していない grade2 および grade3 の AE 及び AR については、症例担当医は施設研究責任者を経て、その事例を知った最初の日から可及的速やか(15 日以内のできるだけ早い時期)に研究事務局を通じて研究代表者に報告書を提出する。研究代表者はその内容を評価し、さらに 15 日以内に参加施設の研究責任者に通知し周知をはかるとともに、適切な対応をとる。

### 7.4.3 有害事象に対する処置・治療

有害事象の中で grade III 以上の GVHD および SIRS については以下にと対応手順を定める。

#### 1) GVHD

grade III 以上の GVHD に対しては今までの免疫抑制剤を継続するとともにまず、methyl predonisolone として 20mg/kg を 3 日間投与した上、免疫抑制剤の増量や、免疫抑制剤の追加を考慮する。

#### 2) SIRS (systemic inflammatory response syndrome)

SIRS に対しては methyl predonisolone の投与(20mg/kg)を行う。効果を認めない場合はさらに追加して投与する。

## 8. 評価項目、臨床検査、評価スケジュール

以下の項目に関して、治療開始前より観察・検査を実施する。原則として治療終了後も検査を継続する。



## 8.1 登録基本情報

### 8.1.1 患者基本情報

- 1) 患者基本情報： 年齢、性別、身長、体重、原疾患名、感染巣、現病歴、治療歴移植後経過、家族歴、合併症
- 2) 臨床症状： バイタルサイン（血圧、体温、脈拍、呼吸数）、自覚症状、他覚所見
- 3) HLA 検査： （HLA-A, B, DR に加え、できるだけ C, DP についても検査する）

### 8.1.2 ドナー基本情報（臍帯血バンクからの情報）

- 1) 凍結時有核細胞数、CD34 陽性細胞数、CFU-GM 数
- 2) HLA-A, B, DR（可能な限り C, DP についての情報も得ること）

## 8.2 登録前（前処置開始前）評価項目

- 1) 全身状態：PS (ECOG)、体重
- 2) 末梢血血算：白血球数、白血球分画、ヘモグロビン、血小板
- 3) 血液生化学：総蛋白、アルブミン、BUN、クレアチニン、Na, K, Cl, Ca, P, AST, ALT, LDH,  $\gamma$ -GTP, T-bil, CRP, KL-6
- 4) 血液凝固検査：PT, APTT, Fibrinogen, FDP, D-dimer
- 5) 尿検査：タンパク、糖、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣
- 6) 24 時間クレアチニンクリアランス (CCr)
- 7) ウイルス学的検査：CMVpp65 (C10/C11, 可能であれば SRL に依頼する)
- 8) 網羅的ウイルス検査：HSV1, HSV2, VZV, EBV, CMV, HHV6, HHV7, HHV8, Parvovirus B19, BK virus, Adenovirus, JC virus, HBV, HCV, HIV1, HIV2, HTLV1, HTLV2 (細胞治療センター)
- 9) エンドトキシン、 $\beta$ -D-glucan
- 10) 血液培養、咽頭培養、尿培養、便培養、CV 挿入部培養
- 11) 免疫学的検査：免疫グロブリン (IgG, IgM, IgA, IgE)、リンパ球表面抗原分析 (CD3, CD4, CD8, CD19 or CD20, CD16 or CD56)、リンパ球芽球化反応、NK 活性
- 12) 動脈血液ガス：PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>
- 13) 胸部 X 線写真 (2 方向)
- 14) 呼吸機能検査：%VC, FEV1
- 15) 安静時 12 誘導心電図
- 16) 超音波心臓検査

## 8.3 治療後の定期検査

### 8.3.1 有効性、安全性・副作用評価項目（移植後 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24 週）

- 1) 末梢血血算：白血球数、白血球分画、ヘモグロビン、血小板
- 2) 血液生化学：総蛋白、アルブミン、BUN、クレアチニン、Na, K, Cl, Ca, P, AST, ALT, LDH,  $\gamma$ -GTP, T-bil, CRP
- 3) 自他覚症状
- 4) 血液凝固検査：PT, APTT, Fibrinogen, FDP, D-dimer
- 5) 尿検査：タンパク、糖、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣

- 6) 網羅的 PCR、Realtime PCR (細胞治療センター)
- 7) CMV pp65 (C10/C11)
- 8) 細胞治療に伴う安全性評価のために、血清および細胞の保存を行う。血清はサイトカイン・化学物質・ウイルス測定のために、細胞は何らかの有害事象が生じたときに、未知のウイルス感染や細胞の異常の有無をのちに振り返って測定するために保存する。(8週、24週)
- 9) 発熱時には血液培養を含む各種培養、エンドトキシン、 $\beta$ -D-glucan 測定を行う。

### 8.3.2 治療効果の機序を解析するための評価項目

プロトコール治療中は移植後 4 週、12 週、20 週に以下の検査を行い、免疫能を評価する。

- 1) リンパ球表面抗原分析 (FACS)
- 2) リンパ球芽球化反応
- 3) ナチュラルキラー活性 (NK 活性)

検査スケジュール

時 期 項 目		登 録 時	移 植 前	移 植 後								
				1W	2W	4W	8W	12 W	16 W	20 W	24 W	
臨床症状・所見		●*	●									
一 般 検 査	血液検査	●*	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	生化学検査	●*	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	凝固系検査	●*	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	尿検査	●*	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	IgG, M, A, E	●*	●			●	●	●	●	●	●	●
微 生 物 検 査	血液培養	●*		発熱時適宜								
	エンドトキシン	●*	●	発熱時適宜								
	β-D-glucan	●*	●	発熱時適宜								
	CMV アンチゲネミア	●*	●		●	●	●	●	●	●	●	●
	網羅的ウイルス PCR	●*	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	各種培養			発熱時・必要時適宜								
生理機能検査		●*		適宜								
画像検査			適宜	適宜								
FACS 解析		●				●		●		●		
芽球化反応		●				●		●		●		
NK 活性		●						●		●		
血清保存用検体		●					●					●
細胞保存用検体		●					●					●
その他												

## 9. 目標症例数と試験期間

### 9.1 目標症例数

目標症例数は解析可能な臍帯血移植患者 50 症例とする。

### 9.2 臨床研究実施期間

平成 19 年 10 月 1 日から平成 20 年 9 月 30 日（12 ヶ月）

## 10. エンドポイントの定義

### (1) プライマリーエンドポイント

- ・ 好中球の生着日平均が 16 日となったものを著効とする。
- ・ 好中球生着日平均が 21 日となったものを有効とする。
- ・ 血小板生着日平均が\_\_日となったものを著効とする。
- ・ 血小板生着日平均が\_\_日となったものを有効とする。
- ・ 移植後 90 日における好中球生着率が 90%以上（平均 70%）、移植後 180 日における血小板生着率が 70%以上（平均 56%）を有効とする。

### (2) セカンダリーエンドポイント

- ・ 移植後 GVHD の頻度
- ・ 治療の安全性・副作用
- ・ 移植後 2 週間までの細菌感染症割合の減少
- ・ 移植後 90 日までのウイルス感染症割合の減少
- ・ 移植後免疫能の回復時期
- ・

## 11. 統計学的考察

### 11.1 目標症例数の設定根拠

目標症例数は 50 例とする。今までの臍帯血バンクネットワークを通じたヒストリカルコントロールと比較して有意なデータを出せる症例数として 50 例を設定した。

### 11.2 解析対象集団および解析対象集団の定義

臍帯血移植を受けたもの。年齢・性別を問わない。また前処置、ステロイド投与を除き GVHD 予防方法を問わない。解析対象集団は以下のように定義する。

#### 1) 全登録例

各施設の試験責任医師が選択基準などを確認し登録した症例

#### 2) 適格例

臨床研究調整委員会にて選択基準を満たすこと（除外基準から外れること）を確認した症例

#### 3) 不適格例

試験開始前に既に選択基準から逸脱、あるいは除外基準に適合した症例

#### 4) 評価可能例

適格例のうち以下の症例は評価可能例とする。



規定の治療が実施されたと判断され、安全性及び有効性が判定できる症例。副作用のため、治療が 2 週間まで延期された症例は評価可能例とする。また規定の細胞数が確保されなかった場合の規定、延期に関する規定は、臨床研究調整委員会にて協議決定する。

#### 5) 評価不能例

適格例のうち、治療中止、逸脱、違反、不遵守、追跡不能、事後不適格などの患者は有効性評価不能例とする。適格例のうち、違反、不遵守、追跡不能、事後不適格などの患者は安全性の評価不能例とする。

#### 6) 全治療例

全登録例のうち、プロトコール治療の一部または全部が施行された全患者を全治療例とする。

### 11.3 解析項目・方法

解析対象集団は臍帯血移植患者であり、年齢、性別、原疾患を問わない。解析は生着日数、副作用をパラメータにヒストリカルコントロールを対象に、統計学的検定を行なう。

### 11.4 中間解析

本研究では試験治療の有効性・安全性の観点から試験の早期中止の必要性を判断する根拠を得るために中間解析を行う。中間解析を行う時期は、症例数が 10 例蓄積した時点とする。

中間解析の結果は効果安全性評価委員会（別途選出）に報告する。

### 11.5 効果安全性評価委員会と試験の早期中止・変更

#### 11.5.1 効果安全性評価委員会

効果安全性評価委員会は別途定める。

#### 11.5.2 試験全体の早期中止

投与直後患者死亡で、移植後の経過から予想される死亡ではなく、かつ主治医が活性化 T 細胞投与との因果関係が明らかと判断する場合には、主治医は 24 時間以内に AE/AR/ADR 報告書にて患者死亡を研究事務局に FAX で連絡する。

連絡を受けたのちに研究事務局担当者は速やかに、効果・安全評価委員会委員長に携帯電話などを含む手段を用いて緊急連絡を行う。効果・安全評価委員長は研究代表者と連絡をとるとともに、効果・安全評価委員長の判断により、試験の緊急中止を決定する。

また研究事務局はその決定を受けて 24 時間以内に、活性化 CD4-DLI 投与中あるいは投与終了した患者施設の責任者に、FAX にて試験の緊急中止及び、事象の概要を通知する。施設責任者は患者に対し、研究事務局からの資料を提示して説明を行う。

#### 11.5.3 試験の変更

以下のごとく試験の変更を行う場合にはプロトコール委員会での改訂手続きを経て行う。

- ・ 症例登録期間または追跡期間を変更する
- ・ 適格規準を変更する
- ・ 目標症例数を再設定する
- ・ プロトコール治療計画を変更する

## 12. データ収集

本試験で使用する記録用紙と提出期限、記入方法、送付方法、記録の保存は別途定める。統計学的解析担当者についても別途定める。

## 13. 倫理的事項

### 13.1 説明・同意文書の作成と改訂

1) 登録に先立って、担当医師は被験者本人あるいは代諾者（当該被験者の法定代理人など、被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者）にヘルシンキ宣言の趣旨を尊重し、下記の点を含めて医学倫理に配慮している内容について説明する。

- (1) 研究などの対象となる個人の人権擁護
- (2) 研究などの対象になる個人の理解を求め同意を得る方法とその範囲
- (3) 研究によって生じる個人への不利益ならびに危険性と医学上の貢献度の予測  
実際には、施設の IRB 承認が得られた説明文書（付表の説明文書あるいは施設で作成した説明文を渡し、以下の項目を口頭でわかりやすく説明する。
- (1) 病名および予測される予後に関する説明
- (2) 臨床試験の目的
- (3) 臨床試験への参加と辞退
- (4) 臨床試験の方法
- (5) 感染症スクリーニング
- (6) 細胞及び血清の保存
- (7) 臨床試験治療の予想される効果および副作用
- (8) この試験に参加しない場合の他の治療方法
- (9) 試験の予定参加期間
- (10) 試験への予定参加人数
- (11) プライバシーの保護
- (12) 臨床試験の費用
- (13) 健康被害が発生した場合
- (14) 参加に伴い守っていただきたい事項
- (15) 試験終了後の結果の取り扱い
- (16) 問い合わせ
- (17) 研究組織

2) 説明文書に改訂が生じた場合は、文書作成責任者がこれを改変し、プロトコール委員会の承認を得て変更する。

### 13.2 説明と同意（インフォームド・コンセント）

1) 試験についての説明を行った翌日以降に、被験者あるいは代諾者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加を依頼する。被験者あるいは代諾者が試験参加に同意した場合、付表の同意書または各施設で定められた形の本試験の同意書を用い、説明をし



た医師名、説明を受け同意した被験者名あるいは代諾者名、同意を得た日付を記載し、医師、被験者あるいは代諾者各々が署名する。

- 2) 代諾者からインフォームド・コンセントを得る必要がある場合は、「臨床研究に関する倫理指針」（平成 15 年度厚生労働省告示第 255 号）第 4 の 2 に従い、手続きをふんで、代諾者の認定を行い、インフォームド・コンセントを得る。
- 3) 小児に説明する時は保護者が同席のうえ説明する。説明者は 21.6 「小児患者への説明書」を用い、年齢に合わせてかみくだいた説明を行う。

### 13.3 個人情報保護

被験者の個人情報を最大限に保護するため、登録患者の氏名は参加施設から臨床研究調整委員会、効果安全性評価委員会に知らされることはない。臨床試験は個人情報保護法に従い行なわれ、登録患者は登録番号によって管理される。登録患者の同定や照会は登録番号、患者イニシャル、生年月日、カルテ番号を用いて行われる。患者名のイニシャル化は情報処理責任者が行う。（情報処理責任者：東京医科歯科大学医学部附属病院細胞治療センター 梶原 道子）患者名など第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を認識できる情報が、研究事務局のデータベースに登録されることはない。本研究で最小限の識別情報としてカルテ番号を用いるが、この試験に関与するすべての研究者は、個人情報漏洩のリスクを踏まえた上で、個人情報保護のため最大限の努力を払う。施設、研究事務局の間の患者データのやりとりは、紙、電子媒体のいかに関わらず、郵送あるいは直接手渡しすることを原則とする。ただし緊急事態には電話による情報伝達を使用する場合がある。

### 13.4 健康被害に対する保障

試験に起因して、被験者に何らかの健康被害が発生した場合は、医療機関は治療その他必要な措置を講ずるものとし、その際の治療・措置は保険診療の一環として行う。

本試験に起因して、被験者に健康被害が発生し、第三者との間に紛争が生じ、又は生じる恐れがあるときは、試験実施医療機関はただちに試験責任医師に報告し、試験実施医療機関および試験責任医師は協力してその解決に当たるものとする。

本試験に起因する健康被害であって、賠償責任が生じた場合には、その責が帰される者の負担とする。いずれの責任か判明しない場合には、試験責任医師及び試験実施医療機関は誠意を持って話し合いの上、その解決に当たるものとする。

ただしその健康被害が、被験者が試験責任医師または試験分担医師に虚偽の報告をしたり、試験責任医師または試験分担医師の指示に従わなかったり、指示された用法用量を遵守しなかったことによって生じた場合にはその限りではない。

### 13.5 資金源及び起こりうる利害の衝突

## 14. プロトコールの承認

### 14.1 試験参加開始の承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理委員

会あるいはIRB（機関審査委員会：Institutional Review Board）で承認されなければならない。IRB承認が得られた場合、各施設の施設コーディネーターはIRB承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。IRB承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーは研究事務局が保管する。

## 14.2 IRB承認の年次更新

本研究実施計画書および患者への説明文書の各施設倫理審査委員会またはIRBの審査承認の年次更新の有無は各参加施設の規定に従う。

## 15. プロトコールの変更

プロトコール内容変更の際には、変更内容の実行（activation）に先だって「プロトコール改訂申請」を効果・安全性評価委員会（別途組織）に提出し承認を得なければならない。臨床試験審査委員会承認後のプロトコール内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」でよい。また、プロトコール内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。

### 15.1 プロトコールの内容変更の区分

定義と取り扱いは下記のとおりである。

#### 1) 改正（Amendment）

試験に参加する患者の危険（risk）を増大させる可能性のある、または試験のprimary endpointに関連するプロトコールの部分的変更。グループ代表者の承認、効果・安全性評価委員会および各施設IRBの審査承認を要する。カバーページに効果・安全性評価委員会の承認日を記載する。

#### 2) 改訂（Revision）

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験のprimary endpointにも関連しないプロトコールの変更。当該グループ代表者と効果・安全性評価委員長の承認を要する。施設IRBの審査承認については各施設の取り決めに従う。カバーページにグループ代表者の承認日を記載する。

#### 3) メモランダム/覚え書き（Memorandum）

プロトコール内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起する等の目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコールの補足説明。書式は問わない。委員会の申請は不要とする。グループ代表者の承認と効果・安全性評価委員会への報告を要する。カバーページへの記載は行わない。

### 15.2 プロトコール改正/改訂時の施設IRB承認

- ・ 試験中に効果・安全性評価委員会（別途組織）の承認を得て本研究実施計画書または患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正された研究実施計画書および説明文書が各施設の倫理審査委員会（またはIRB）で承認されなければならない。内容変更が改正ではなく改訂の場合に、各施設の倫理審査委員会（またはIRB）の審査承認を要するか否かは各施設の取り決めに従う。



- ・ 改正に対するIRB 承認が得られた場合、各施設の施設コーディネーターはIRB 承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。IRB 承認文書原本は施設責任者が保管、コピーは研究事務局が保管する。

## 16 試験の中止と終了

- ・ 目標症例数が登録され、すべての症例についての評価が終了したことを持って試験終了とする。
- ・ 予期せぬ事態が発生した際には、試験継続または中止の是非を十分に協議し、被験者の安全性の確保に努める。

## 17. 研究組織

研究事務局、臨床研究調整委員会、効果安全性評価委員会、プロトコル委員会は別途定める。

## 18. 結果の公表

研究結果の発表、論文発表に際しては、発表時点での研究グループで決定されたポリシーに従う。発表時点で明確な研究グループのポリシーが定まっていない場合以下の原則に従う。

主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究事務局とし、以下、研究代表者、グループ代表の順とする。

## 19. 参考文献

- (1) Tomizawa D, Aoki Y, Nagasawa M, Morio T, Kajiwara M, Sekine T, Shimizu N, Kato M, Yachie A, Mizutani S. Novel adopted immunotherapy for mixed chimerism after unrelated cord blood transplantation in Omenn syndrome. *Eur J Haematol* 75:441–444, 2005.
- (2) 伊藤仁也、関根暉彬 ex vivo 活性化T細胞輸注による免疫不全症患者に対するウイルス感染症の治療 *医学のあゆみ*, 181: 426, 1997.
- (3) Numazaki K., Ikehata M., Yanai S., Umetsu M., Motoya H., Chiba S., and Sekine T. Adoptive immunotherapy for interstitial pneumonia associated with cytomegalovirus infection. *Clin. Infect. Dis.* 25: 1246, 1997.
- (4) Sekine T., Shiraiwa H., Yamazaki T., Tobisu K., and Kakizoe T. A feasible method for expansion of peripheral blood lymphocytes by culture with immobilized anti-CD3 monoclonal antibody and interleukin-2 for use in adoptive immunotherapy of cancer patients. *Biomed. & Pharmather.* 47: 73, 1993.
- (5) 関根暉彬、高山忠利、許斐康司、垣添忠生 活性化自己リンパ球投与による癌の再発予防の可能性 *Hum Cell* 7: 121, 1994
- (6) 加藤洋一、関根暉彬、藤井雅志、岩井重富 癌細胞の細胞周期と活性化Tリンパ球に対するキラー活性感受性 *Biotherapy* 12: 68, 1998.
- (7) 関根暉彬、高山忠利、山崎晋、小菅智男、島田和明、山本順司、垣添忠生 養子免疫療法によ



- る肝癌術後再発抑制の試み 第 56 回日本癌学会総会、1997
- (8) 片倉隆一、鈴木洋一、吉本高志、関根暉彬、垣添忠生 膠芽腫に対する固相化抗 CD3 抗体、IL2 刺激リンパ球による長期維持療法 第 56 回日本癌学会総会、1997
- (9) 伊藤仁也、平野至規、大島美保、井上裕靖、古谷野伸、室野晃一、関根暉彬 再発を繰り返す EBV 関連 Hodgkin 病に対する自己活性化リンパ球輸注療法 第 8 回 EB ウイルス感染症研究会、1998
- (10) 三上留美子、神波信次、堂野純孝、高山順、大平睦郎、関根暉彬 移植後再発に対して活性化 CD4 輸注を行った白血病の 2 例 小児血液学会、1998
- (11) 伊藤仁也、平野至規、井上裕靖、立花幸晃、古谷野伸、須貝理香、室野晃一、奥野晃正、関根暉彬、馬場憲三、高山順、大平睦郎 骨髄移植後再発白血病に対する活性化ドナー CD4 陽性細胞輸注療法 小児血液学会、1998
- (12) 森尾友宏 先天性免疫不全症の病態の解明と治療への展望 臨床病理 47: 518-524, 1999
- (13) 森尾友宏 コンプロマイズドホストの難治ウイルス感染症に対する ex vivo 増殖 T 細胞移入療法 小児科 40: 1188-1192, 1999
- (14) 森尾友宏 慢性活動性 Epstein-Barr ウイルス感染症に対する ex vivo 活性化自己 T 細胞輸注療法 医学のあゆみ 190: 1008-1009, 1999
- (15) 森尾友宏 活性化 T 細胞輸注療法 小児科 (特集: 感染症-今、どう考えるか) 41: 1141-1147,

## 20.1 臨床試験参加への同意文書（患者用）

臨床研究課題名：臍帯血移植後の活性化 CD4DLI 療法に関する臨床第 I-II 相試験

私は上記試験について、担当医師： \_\_\_\_\_ より、説明文書により下記の項目について十分な説明を受け、内容などを理解いたしました。他の治療法の有無やいつでも中止の申し出ができることなども理解しましたので、本臨床試験に参加することに同意します。

- (1) 病名および予測される予後に関する説明
- (2) 臨床試験の目的
- (3) 臨床試験への参加と辞退
- (4) 臨床試験の方法
- (5) 感染症スクリーニング
- (6) 細胞及び血清の保存
- (7) 臨床試験治療の予想される効果および副作用
- (8) この試験に参加しない場合の他の治療方法
- (9) 試験の予定参加期間
- (10) 試験への予定参加人数
- (11) プライバシーの保護
- (12) 臨床試験の費用
- (13) 健康被害が発生した場合
- (14) 参加に伴い守っていただきたい事項
- (15) 試験終了後の結果の取り扱い
- (16) 問い合わせ
- (17) 研究組織

同意日：(西暦) 年 月 日 本人氏名： \_\_\_\_\_ (自署)

同意日：(西暦) 年 月 日 代諾者氏名： \_\_\_\_\_ (自署)  
本人との続柄： \_\_\_\_\_

説明文書を持って(西暦) 年 月 日に私が説明を行いました。

同意取得日： (西暦) 年 月 日  
担当医師 \_\_\_\_\_ 科(部) \_\_\_\_\_ (署名あるいは記名・押印)

同意取得日： (西暦) 年 月 日  
協力者 \_\_\_\_\_ (署名あるいは記名・押印)

## 20.2 「臍帯血移植後の活性化 CD4DLI 療法に関する臨床第 I-II 相試験」への参加をご検討いただく患者さんへの説明書

### 1. はじめに

患者さんが今受けているのは、現時点で最も良いと科学的に評価されている治療法が中心になっています。より良いあるいは新しい薬や治療法を開発するためには、人での効き目（有効性）や副作用（安全性）を確認する必要があります。この薬（または医療器具）に関する人での有効性や安全性について調べる試験を一般に「臨床試験」と呼んでいます。今回計画している臨床試験は治療法の有効性と副作用を検討する第 I～II 相試験といわれる臨床研究になります。

新しい治療法を行うこの臨床試験には研究的な側面があります。この研究で対象とするものは、臍帯血移植を受ける患者さんです。臍帯血移植は、ドナーとのコーディネーションが不要のため、タイミングよく早期に移植を行うことができる、HLA の不一致度が多くても、骨髄移植・末梢血幹細胞移植に比べて GVHD の危険性が低い、ドナーへの負担がないため登録数の増加が見込まれまたドナーの選択肢が増える、などの長所があります。一方、臍帯血移植では、拒絶及び生着率の低下、好中球生着遅延（17 日 vs 25 日）、血小板生着遅延（50?日 vs 75 日）、移植後早期感染症（特に 2 週以内の細菌感染症とその後のウイルス感染症）などの問題があり、これに対してドナーリンパ球輸注（DLI）が行えないことも残念な点です。

臍帯血が凍結されたものであること、および臍帯血のリンパ球機能が弱いこと、が 1 つの原因です。これに対する改善策として、臍帯血から CD4 陽性 T リンパ球を増やして投与方法が考えられます。この活性化 CD4DLI 療法は保険で認められている治療法ではなく、細胞の調製には特別な施設が必要になります。似たような治療法として、移植後の難治性感染症に対するドナーリンパ球輸注療法があります。この方法はドナーに対する負担が大きいのみならず、GVHD という副作用の出現が大きな問題です。T 細胞には大きく分けて CD4 細胞と CD8 細胞がありますが、GVHD は CD8 細胞を除けば少なくなることがわかってきました。

そこで私たちは 1998 年から移植後日和見感染症に対して CD4DLI 療法を行い、例えば移植後のサイトメガロウイルス(CMV)感染症では 10 名中 7 名に効果を示すことを、厚生労働科学研究ヒトゲノム・再生医療等研究事業「骨髄等を利用した効率的造血幹細胞移植の運用・登録と臨床試験体制の確立に対する研究班」（研究代表者：小寺良尚先生）などで報告してきました。2004 年からこの治療法は、「造血幹細胞移植後難治性 CMV・アデノウイルス感染症に対する活性化 CD4-DLI に関する臨床第 I-II 相試験」として臨床試験に入っています。この治療のメリットは、GVHD を惹起する効果が少ないことですが、安全性に関してはこれからの臨床試験結果の解析により明らかになるものと考えています。臍帯血移植を受けた患者さんで移植片拒絶を起し始めた時期に、活性化 CD4-DLI を行って、ドナー細胞が 100%生着するようになった症例も経験しています。

T 細胞を体外で増やし、それを用いて治療する方法（活性化 T 細胞輸注療法）自体は癌の治療方法の一つとして日本国内でも 10 数年前より行われてきました。この治療では患者さんの血液約 20cc からリンパ球を分離し、それを培養・増殖させた後、患者さんに点滴静注で戻します。体外で培養を行うことにより、リンパ球は約 1000 倍に増殖すると同時に各リンパ球の機能も高められ、強い免疫能を有する細胞となります。従って、患者さんに戻した活性化リンパ球は、体内に存在する癌細胞や異物（ウイルス、細菌、真菌など）に対し免疫反応を起し、これらを排除するよ



う働くことが期待されています。レシピエントの免疫担当細胞に対する抑制効果も期待されます。今回の治療では臍帯血の CD4T 細胞を増やして治療に用いることが、通常の活性化 T 細胞輸注療法と大きく異なる点になります。

今回の治療では臍帯血の CD4 陽性細胞を増殖させ投与することにより、GVHD の出現なく、生着を促進し、拒絶を防ぐことが期待できます。

## 2. 臨床試験の目的と意義

この臨床試験では、活性化 CD4DLI 療法を 1 週間おきに 2 回投与して、(1)好中球、血小板、赤血球の生着が促進されるか、(2)副作用が発現しないかどうか、について検討します。生着を促進し、拒絶を防ぐことにより、原疾患に対するより高い治療効果が期待されます。また、早期に抵抗力が回復すれば、移植後の細菌感染症やウイルス感染症といった移植関連合併症を抑えることも期待できます。臍帯血移植をより安全に、かつより効果的に行うことを目指した治療法です。

## 3. 臨床研究への参加・辞退

臨床研究への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること

この臨床研究に参加されることに同意された後でも、あなたの申し出で、いつでも臨床研究は中止できます。また、その場合であっても不利益を受けることはなく、その後の治療については最善を尽くします。

## 4. 臨床試験の方法

### 4-1: 対象となる患者さんについて

臍帯血移植をお受けになるすべての患者さんが対象になります。移植に際して T 細胞を殺してしまう抗胸腺細胞グロブリン、抗リンパ球グロブリンを使わない、GVHD 予防としてステロイドを用いないなどの制限があります。臍帯血についてもいくつかの条件を設定していますが、90%以上の方は登録できる形になっています。詳細は主治医までお聞き下さい。

移植の理由になったもとの疾患には制限がありませんが、重篤な細菌・真菌感染症に罹患していないこと、重篤なウイルス感染症に罹患していないことなどの条件を満たしていることも必要です。これは効果と安全性をしっかりと解析できるようにするためです。

### 4-2: 治療の方法について

投与する細胞は、臍帯血から調製した活性化 CD4T 細胞です。これを体重あたり  $1 \times 10^7$  細胞、静脈から 1 時間程度かけて注射します。この治療を臍帯血移植のときに 1 回、1 週間あけてもう 1 回投与して、治療はこれで終了となります。

### 4-3: 試験のスケジュール

2 回目の投与までを治療期間とします。その後最終投与終了後 24 週までフォローさせていただきます。検査の内容は次のページに示すスケジュールにしたがって行われます。

### 4-4: 感染症のスクリーニング

移植前に各種感染症の検査を受けられたことと思います。今回活性化 CD4DLI 療法を行う前に、感染症に罹患していないかどうか検索するため、東京医科歯科大学医学部附属病院細胞治療センターにおいて、血液を用いて HSV1, HSV2, VZV, EBV, CMV, HHV6, HHV7, HHV8,

Parvovirus B19, BK virus, Adenovirus, JC virus, HBV,HCV ,HIV1 ,HIV2 ,HTLV1 ,HTLV2 の有無を検索いたします。HIV1, HIV2, HTLV1, HTLV2 などにつき得た結果については守秘義務を遵守いたします。

4—5：細胞及び血清保存

治療の安全性と効果を判定するために、次ページに示すようなスケジュールで細胞と血清を保存します。血清はサイトカイン・化学物質・ウイルス測定のために、細胞は何らかの有害事象が生じたときに、未知のウイルス感染や細胞の異常の有無をのちに振り返って測定するために保存いたします。細胞の異常を検査するために遺伝子検査を行う場合、あるいは上記以外の目的で使用する場合にはあらためてご説明させていただき、ご了承を得るものといたします。細胞及び血清の保存・使用・結果告知についてはいつでも中止、変更を求めることができます。

時 期 項 目		登 録 時	移 植 前	移植後									
				1W	2W	4W	8W	12 W	16 W	20 W	24 W		
臨床症状・所見		●*	●										
一 般 検 査	血液検査	●*	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	生化学検査	●*	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	凝固系検査	●*	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	尿検査	●*	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	IgG, M, A, E	●*	●			●	●	●	●	●	●	●	●
微 生 物 検 査	血液培養	●*		発熱時適宜									
	エンドトキシン	●*	●	発熱時適宜									
	β-D-glucan	●*	●	発熱時適宜									
	CMV アンチゲネミア	●*	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●
	網羅的ウイルス PCR	●*	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	各種培養			発熱時・必要時適宜									
生理機能検査		●*		適宜									
画像検査			適宜	適宜									
FACS 解析		●				●		●		●			
芽球化反応		●				●		●		●			
NK 活性		●						●		●			
血清保存用検体		●					●						●
細胞保存用検体		●					●						●
その他													

5. 試験製品の予想される効果と副作用

造血幹細胞移植後の日和見感染に対する効果はすでに厚生労働省班会議などにおいて報告され



ています。対象疾患は異なりますが、副作用についてまずご説明します。

今までの 100 例以上のドナーあるいは生着 CD4 陽性細胞輸注においては、新たな III 度以上の GVHD の出現は認めていません。ただし全身的な感染症を起こしている方で、HLA が 2 座以上ミスマッチであった方 2 名で、全身性炎症反応症候群を起こし、高熱が続きました。2 名の方では、ステロイドパルス療法を行い、発熱はおさまっています。その他 38 度前後の発熱、白血球減少、血小板減少などの副作用がおきる危険性があります。白血球減少、血小板減少は 24 名の患者さんではそれを認めた方がいませんでしたが、再発白血病に対してドナーあるいは生着 CD4T 細胞輸注を行った 50 例の患者さんではそれぞれ 1 名ずつその症状を起こしました。

生着促進効果に関しては、移植後に同時に CD4-DLI を行った患者さんがいないために明らかではありません。しかし、臍帯血移植後の早期拒絶に対して効果を示した患者さんがあり、また他の理由で（移植後感染症）、臍帯血 CD4-DLI を行った患者さんで、急激な造血能回復を認めた方も経験しています。また臍帯血移植後の重症 CMV 感染症、重症コクサッキーウイルス感染症に CD4-DLI が効果を認めており、免疫能を増強した例を経験しています。

## 6. あなたの病気に対する他の治療法

あなたが本治療法を希望しない場合は、当該疾患に応じた他の治療を受けることができます。

## 7. 試験の予定参加期間

この研究に参加された場合の予定参加期間は、登録後細胞調製までの期間（約 2～3 週間）、試験薬投与後観察期間 28 週間になります。

## 8. 試験への予定参加人数

参加施設は今のところ 1 施設のみで、東京医科歯科大学医学部附属病院小児科、あるいは血液内科に転院して治療を受けていただく必要があります。今後その他の方策について検討し、改訂される可能性があります。

## 9. プライバシーの保護

この臨床試験は個人情報保護法に従い行なわれます。あなたの情報は ID によって匿名化し、管理いたします。従ってその ID とあなたの名前、身元が照合されることはありません。

この臨床試験の結果は、臍帯血移植後活性化 CD4DLI の効果及び副作用を検討するために使用され、また医学雑誌などに発表されることがありますが、その際にあなた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、あなたやあなたの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、あなたが臨床試験に参加されることを承諾されますと、臨床試験の内容を確認するために、倫理審査委員会（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（この病院の職員）などがあなたの診療録をみるがありますが、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、あなたやあなたの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。あなたが、この同意書に署名されますと、試験薬／試験製品の効き目や副作用について調べるために、上記のものが診療録などの内容を見ることについてもご了承ください。



とになります。

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、改めて倫理審査委員会の承認を受けます。また、新たな研究を実施する際には、その研究に関する情報をあなたに開示し、データ使用の拒否権を行使できるようにします。

## 10. 臨床試験の費用

この臨床試験では患者さんへの費用負担はかかりません。あなたの病気の診断のために必要あるいは有用で、登録の際に必要な検査項目（免疫能検査、HLA 特殊検査など）は、各施設の基準に従い請求させていただくことがあります。

## 11. 健康被害が発生した場合

この臨床検査が原因で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。適切な治療を行います。

この臨床試験は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され慎重に行われますが、もし臨床試験の期間中にあるいは終了時に、あなたに副作用などの健康被害が生じた場合には私たちをはじめ、医療スタッフが適切な診療と治療を行い、十分に経過を観察させていただきます。

あなた自身が、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。

## 12. 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医師に報告し、その継続の可否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、担当医師から試験中止をお願いする場合があります。

## 13. 試験終了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。

試験で発生したデータなどは 10 年間保管いたします。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。

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。

もし同意していただければ、将来の研究のための貴重な資源をして、試験終了後も検体を保管させていただきます。この場合も、だれの検体かわからないように匿名化したまま、検体を使い切るまで保管します。

特許権は、提供されたデータに対してではなく、研究者たちが研究やその成果の応用を行うことによって生まれる新しいアイデアに対するものです。ですから、特許権の発生により経済的利

益が生じても、あなたはその権利を主張できません。

#### 14. 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、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申し出てください。

担当診療科（部）\_\_\_\_\_

責任医師 職・氏名\_\_\_\_\_

担当医師 職・氏名\_\_\_\_\_

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\_\_\_\_\_

#### 15. 研究組織

本試験は（以下検討中）

主任研究者：（検討中）

平成 年 月 日

説明を受けた親権者／代理人\_\_\_\_\_

説明を行った医師\_\_\_\_\_

## 20.3 検体の（保存、使用、結果告知）についての（中止・変更）請求

私（検体提供者またはその代諾者）\_\_\_\_\_は、検体の保存、使用、結果告知について以下のように変更したいので通知します。

- \_\_\_\_\_ 検体を将来的な遺伝子検査に使用することを中止する。  
 \_\_\_\_\_ 検体（細胞・細胞由来検体・血清）の保存を中止する。  
 \_\_\_\_\_ 検体の本研究実施計画書記載の目的以外の使用を中止する。  
 \_\_\_\_\_ 検査結果の告知をうけないことにする。  
 \_\_\_\_\_ 検査結果の告知をうけることにする。

（西暦）\_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_月\_\_\_\_\_日

検体提供者氏名 \_\_\_\_\_（本人自署・代諾者記載）いずれかに○

代諾者氏名 \_\_\_\_\_（代諾者自署）

続柄 （            ）

代諾者氏名 \_\_\_\_\_（代諾者自署）

続柄 （            ）

説明者（自署）

氏名 \_\_\_\_\_ 職名 \_\_\_\_\_