

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) 以下の有害事象が観察され、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
 - ・ 生着不全
 - ・ プロトコル治療との因果関係が否定できない死亡
 - ・ プロトコル治療との因果関係が否定できない、死亡を含む重篤な有害事象
 - ・ プロトコル治療との因果関係が否定できないグレード 4 以上の移植関連合併症
- 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、コレスポンドンスは主任研究者とする。

20. 研究組織

本研究は、平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等に関する研究事業「サイトカインで培養した増幅臍帯血による臍帯血移植の臨床研究」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 診療開発部再生医療診療科
血液再生研究グループリーダー 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@fbri.org

副主任研究者

- ・ 先端医療振興財団 先端医療センター 血液再生研究グループ 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@fbri.org

20.2. Medical adviser 「サイトカインで培養した増幅臍帯血による臍帯血移植の臨床研究」
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 血液・腫瘍内科学 教授 金倉 譲
〒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：078-306-1700(代表) FAX：078-306-1708

20.4. 研究担当医師

20.4.1. 試験診療責任医師

先端医療センター診療開発部長
先端医療センター診療開発部再生医療診療科部長兼務 永井 謙一
TEL：078-306-1700(代表) FAX：078-306-1708

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
再生医療診療科 医師 伊藤 仁也
- ・先端医療センター診療開発部再生医療診療科医長
先端医療センター診療開発部総合腫瘍科医長兼務
先端医療センター研究所血液再生研究グループ上席研究員兼務 橋本 尚子
- ・先端医療センター診療開発部医師 戸上 勝仁

- ・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
松下 章子
倉田 雅之
田端 淑恵

20.5. 研究協力者

- ・先端医療振興財団 先端医療センター 治験推進部
臨床研究コーディネーター
吉川 紀巳子、黒田 明子

- ・先端医療振興財団 先端医療センター 看護科
看護師
高橋 千香、永石 かずみ、田中 美和

20.6. 研究事務局

- 先端医療振興財団 先端医療センター 血液再生研究グループ内
担当：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@fbri.org

20.7. 症例検討委員会

- ・先端医療センター診療開発部長
先端医療センター診療開発部再生医療診療科部長兼務 永井 謙一
- ・先端医療センター診療開発部再生医療診療科医長
先端医療センター診療開発部総合腫瘍科医長兼務
先端医療センター研究所血液再生研究グループ上席研究員兼務 橋本 尚子
- ・神戸市立中央市民病院
免疫血液内科 高橋 隆幸
免疫血液内科 松下 章子
免疫血液内科 倉田 雅之
免疫血液内科 田端 淑恵

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
- ・医療法人財団 樹徳会 上ヶ原病院 名誉院長 原 宏
〒662-0884 兵庫県西宮市上ヶ原十番町 1-85

20.9. 統計解析責任者

- 静岡県立大学薬学部医薬品情報解析学研究室 大門 貴志
〒422-8526 静岡県静岡市駿河区谷田 52-1

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内
〒650-0047 神戸市中央区港島南町 1-5-4
TEL：078-303-9116 FAX：078-303-9094
e-mail：BRI-ML0401@tri-kobe.org
プロトコル担当：黒中 香織
データマネジメント担当：柏木 直子

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 (中核施設)

- ・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
小児科 平家 俊男
血液・腫瘍内科 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
血液・腫瘍内科 教授 金倉 譲
血液・腫瘍内科 准教授 松村 到
血液・腫瘍内科 助手 石川 淳

20.12. プロトコル作成委員

- ・先端医療センター 血液再生研究グループ 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・腫瘍内科学 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 血液再生研究グループ リーダー 伊藤 仁也
TEL：078-304-5773 FAX：078-304-5774

20.14. 緊急時搬送病院

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

20.15. 外部臨床検査委託機関

三菱化学メディエンス株式会社
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、CPC 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。

記録の種類	主任研究者	試験責任 / 分担医師	CPC	データ センター
試験実施計画書 同意書様式及び説明文書	○	○ (写)		○ (写)
増幅臍帯血の製造に関する手順書			○	
倫理審査委員会承認書	○	○		
施設登録関連記録 倫理審査委員会承認連絡書 試験分担医師一覧 臨床検査値施設規準域表		○ (写)		○
施設登録完了連絡書		○		○ (写)
記名捺印又は署名済み同意書		○		
症例登録票		○ (写)		○
症例登録確認書		○		○ (写)
臍帯血情報提供書			○	
原資料		○		
増幅臍帯血の製造に関する文書			○	
増幅臍帯血の品質に関する文書			○	
症例報告書		○ (写)		○
データ照会票		○ (写)		○
重篤な有害事象に関する報告書	○	○ (写)		○ (写)
独立データモニタリング委員会に 関する記録	○			
データベース固定の連絡書	○			○ (写)
試験終了 / 中止連絡書	○ (写)	○		
最終報告書 (論文)	○	○ (写)		○ (写)

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⁺ 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⁺ T cells in CD2⁻ 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 I 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) Ooi J *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

急性白血病等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 血液再生研究グループ

作成年月日： 平成 17 年 3 月 11 日 第 1 版
平成 17 年 8 月 19 日 第 2 版
平成 17 年 9 月 1 日 第 2.1 版
平成 18 年 2 月 21 日 第 3.0 版
平成 19 年 8 月 7 日 第 4.0 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、急性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群です。現在これらの急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の頻度が低いため）」などが挙げられます。

一方短所としては、さい帯血バンクが努力した結果ほとんどの患者に移植に適合する臍帯血は見つかっていますが、「採取血液量や細胞数に限度があるため、時に、体重の重い患者さんの移植に適合する臍帯血が見つからない」、「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」こと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 という抗原を表面にもっていま

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結果から判っています。また増幅する前と比べて、ウィルス等の増殖がないことや癌化の徴候がみられないことなど、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 内では厚生労働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、急性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群の患者さんで、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。

また移植細胞の条件として

- 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。

以上の理由から、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 55 歳以下である。
- 2) 日本さい帯血バンクネットワークにおいて、HLA 一致、あるいは HLA 1、2 抗原不一致で、総細胞数として $2.7 \times 10^7 / \text{kg}$ 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判定を行います。

もし、この試験に参加することが不適切であることがわかった場合、患者さ

んにはご紹介頂いた施設へお戻り頂くことになります。

適格となった場合には、先端医療センターで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。

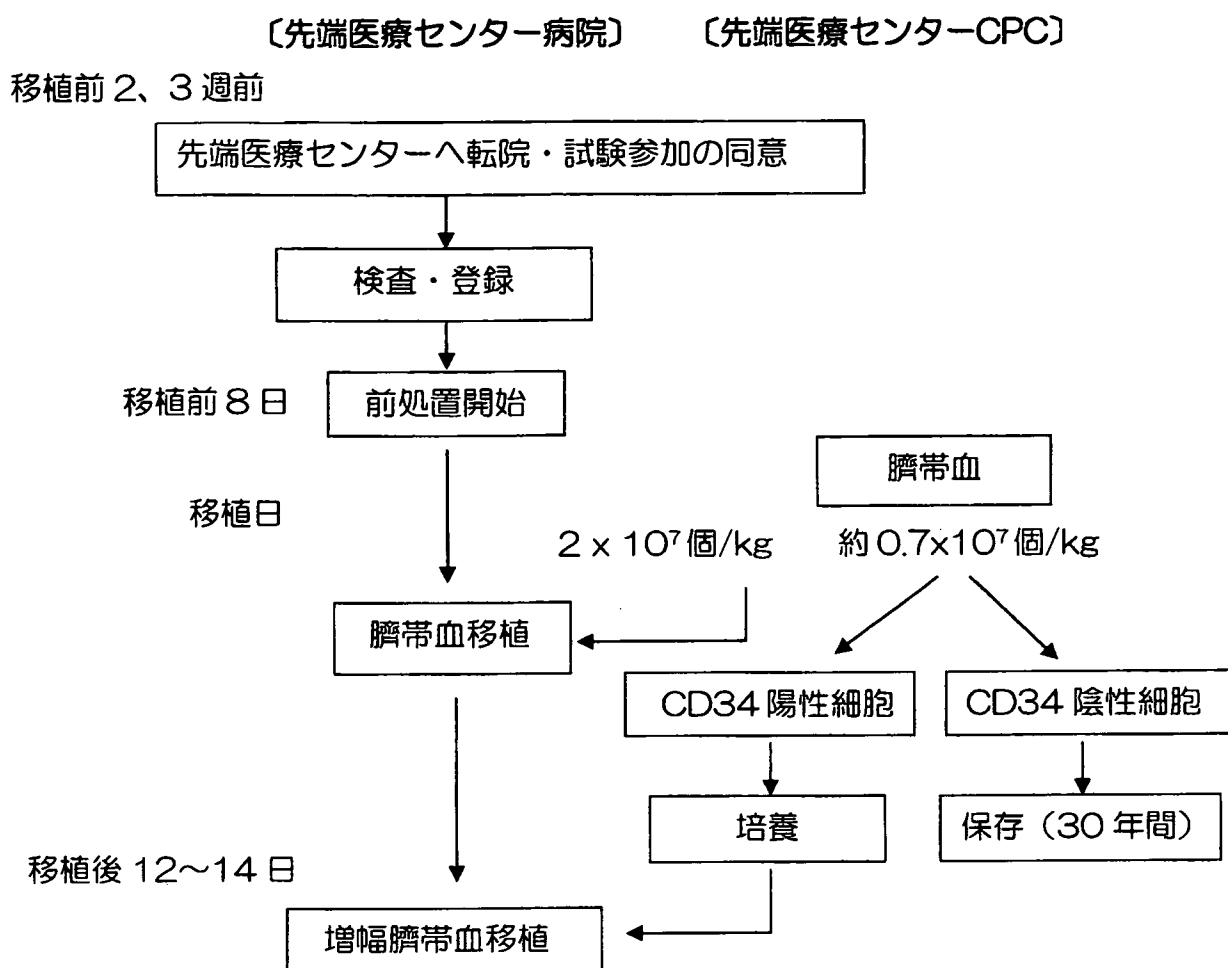
同時に、先端医療センターCPCにおいて、分けておいた約 $0.7 \times 10^7 / \text{kg}$ 個の細胞から CD34 陽性細胞を分離し、培養を始めます。CD34 陰性細胞は培養せず、もう一度凍結し保存させて頂きます。この細胞はもし再発した場合などに、患者さんの免疫力を高めるために用います。他の研究等には使用しません。

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) 培養を行っても十分な増幅の得られない場合がある。
 - 4) 培養期間中、培養液に細菌やウィ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。
 - 5) 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)~5) 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もしくはご紹介いただいた施設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、GMP 規準に従い、先端医療センター CPC において、牛血清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 者は医薬品として製造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

Day	登録	試験期間・観察期間													追跡 1年	
		-9	-8	0	7	移植日	翌日	28	35	42	56	70	84	100		
患者背景	○															
自他覚所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
生着不全・拒絶		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査																
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
止血検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図		○								○					○	
骨髄検査		○								○					○	○
染色体検査		○								○					○	○
免疫グロブリン		○					○			○					○	
細胞表面マーカー		○								○					○	
ウイルス感染症検査	○									○						
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	○															

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せん。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の表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

	試験 A	試験 B
培養期間	10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 (\geq 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。

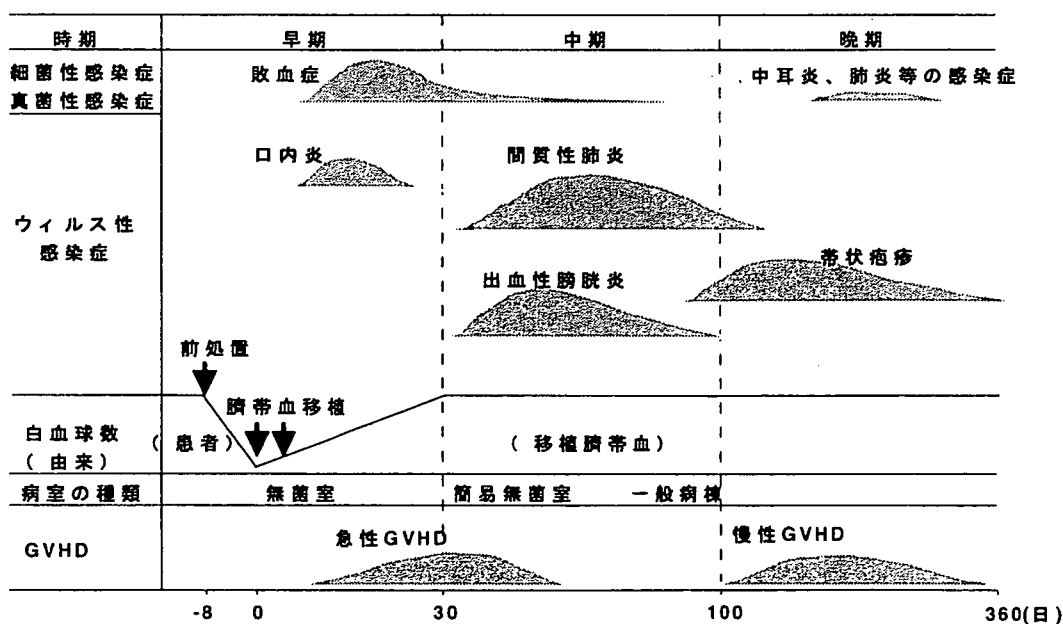
6-1：前処置に伴う副作用

- 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。

また副作用により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