

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(day12~14)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. 造血幹細胞移植における複合的有害事象の評価基準 参照)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、Grade II 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および Grade II 以上(口内炎は Grade III、肺毒性は Grade I 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°C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

減量は行わない。

2) 免疫抑制剤

(1) CyclosporineA の調整

a. 腎障害時

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(トランプ値 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。

(2) 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. Grade 3 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

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. 中止後の対応」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) CPC 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) CPC の品質管理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 Grade II 以上(口内炎は Grade III 以上、肺毒性は Grade I 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
- ただし 2), 3) の場合は、増幅臍帯血未移植症例としてプロトコル治療を継続する。

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. 中止後の対応」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せず、連絡も取れない場合
- 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) 7.2. 項で示した規準により前処置を行えない場合
- 6) 7.3. 項で示した規準(ただし 7.3.2 の 2), 3) を除く)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

7.5.1. 中止時の対応

「7.4. 試験の中止」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(ただし 7.3.2 の 2), 3) を除く)
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。
- 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)
再度さい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。
なお、中止が確定した場合には、2 労働日以内に中止時の症例報告書を作成し、データセンターへ提出する。

7.5.2. 追跡規定

プロトコル治療の中止となった症例に関する追跡は、次のように規定する。

- 1) 登録～Day0 までの中止(移植未実施)
 - (1) 登録～Day-8(全処置開始前)：追跡せず
 - (2) Day-8(全処置開始後)～Day0(臍帯血移植前)：中止後の生存確認
中止時以降の生存確認

2) 移植実施～1年後

- (1) 増幅臍帯血移植未実施の場合
通常症例と同様の検査および追跡を実施する
- (2) 生着不全・拒絶中止の場合
中止以降の生存確認(可能な限り移植 1 年まで)再移植 (時期、移植種類、移植細胞数、移植 CD34 陽性細胞数)
- (3) 再発中止の場合
中止以降の生存確認(可能な限り移植 1 年まで)
- (4) 有害事象中止の場合
有害事象の転帰確認及び中止時以降の生存確認 (可能な限り移植 1 年まで)
- (5) 追跡不能の場合：追跡せず
- (6) 同意撤回の場合：同意が得られた症例のみ追跡を実施する
- (7) その他の場合：可能な限り追跡し、生存・再発等の確認を実施する

7.6. 併用療法・支持療法

7.6.1. 感染症予防法

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帯状疱疹予防のため、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。

7.6.2. 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の開始を考慮する。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。

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 が高頻度で発現する。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場合がある。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各症例報告書期間毎に当該期間における最も高い grade を記載する。肝中心静脈閉塞症(VOD)、微小血管炎(TMA)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。

8) 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、性紫斑病-溶血性尿毒症症候群(TTP/HUS)様症状(発熱、溶血性貧血、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。

9) 生着不全・拒絶・再発

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、骨髓生検にて骨髓無形成(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 以下となり骨髓生検により骨髓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。また骨髓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。また好中球が 500/ μ L 以下であるが、骨髓生検の結果、骨髓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」と定義する。再発とは血液学的再発をいい、一度生着が確認された症例で、末梢血血液検査、骨髓検査にて芽球が 5%以上出現した状態をいう。

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)骨髓抑制(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、血小板減少等の血液障害(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)急性呼吸促進症候群、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(7)アナフィラキシー反応、(4)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(7)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)急性肺炎、(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、(サ)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。

9) フルダラビンによる副作用

総症例41例中、40例(97.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な自他覚症状は発熱11件(26.8%)、悪心5件(12.2%)、疲労5件(12.2%)、脱力感5件(12.2%)、嘔吐3件(7.3%)等であった。主な臨床検査値異常は好中球減少25件(61.0%)、血小板減少21件(51.2%)、ヘモグロビン減少15件(36.6%)、赤血球減少14件(34.1%)等であった。(承認時)重大な副作用として1. 骨髄抑制、2. 間質性肺炎、3. 精神神経障害、4. 腫瘍崩壊症候群、5. 重症日和見感染、6. 自己免疫性溶血性貧血、7. 自己免疫性血小板減少症、8. 赤芽球癆、9. 消化管出血、10. 出血性膀胱炎、11. 重篤な皮膚障害、12. 心不全(以上頻度不明)が現れることがあるので観察を十分に行ない、異常が認められた場合には適切な処置を行う。その他の副作用については添付文書参照。

10) メルファランによる副作用

国内臨床試験において、安全性評価対象症例41例中、副作用は全例に合計164件報告され、主な副作用は下痢38例(92.7%)、口内炎・粘膜炎33例(80.5%)、悪心・嘔吐26例(63.4%)、AST(GOT)・ALT(GPT)上昇21例(51.2%)であった。また、成人及び小児における特徴的な副作用は認められなかった。成人・小児両試験で共通して発現した有害事象は、消化器、肝臓、循環器、泌尿器の障害及び代謝異常であった。Grade3以上の副作用は、下痢4件(9.8%)、口内炎・粘膜炎15件(36.6%)、悪心・嘔吐8件(19.5%)、直腸潰瘍1件(2.4%)、AST(GOT)・ALT(GPT)上昇8件(19.5%)、心筋症1件(2.4%)、不整脈1件(2.4%)及

び咽頭炎 1 件 (2.4%) であった。感染症 (感染症の疑いを含む) は 35 例 (85.4%) にみられた。試験期間中 (移植後 3 ヶ月以内)、重篤な有害事象が 2 例 (MRSA 感染による肺炎及び心筋症 (増悪) 各 1 例) にみられ、そのうち 1 例は死亡した (死因: MRSA 腸炎からの肺炎)。また、追跡調査時 (観察期間の範囲: 69-1462 日) に、14 例の死亡が確認された。その死因は、原病悪化が 10 例、ジギタリス中毒による心室細動からの脳の低酸素症及び肺水腫が各 1 例、他の抗癌剤を前処置剤とした末梢血幹細胞移植の敗血症・播種性血管内凝固症候群による死亡が 1 例ならびに胆管細胞癌による死亡が 1 例であった。死因は胆管細胞癌の 1 例を除き、いずれも本剤との因果関係は「なし」と判定された。また、造血幹細胞移植後に臨床問題となる合併症として、感染症による出血性膀胱炎が 1 件 (成人・感染症)、溶血性尿毒症症候群が 2 件 (いずれも小児・追跡調査時に判明) 確認された。(承認時)

使用成績調査において、安全性評価対象症例 389 例中、臨床検査値異常を含む副作用は 240 例 (61.7%) 報告された。その主なものは、下痢 93 例 (23.9%)、口内炎・粘膜炎等の粘膜障害 81 例 (20.8%)、AST (GOT)・ALT (GPT) の上昇等を伴う肝機能障害 76 例 (19.5%)、悪心 72 例 (18.5%)、感染症 70 例 (18.0%)、嘔吐 53 例 (13.6%) であった (第 7 回安全性定期報告時)。重大な副作用として 1. 感染症 (17.9%) 及び出血 (1.4%)、2. ショック、アナフィラキシー様症状 3. 胃腸障害: 悪心 (21.9%)、嘔吐 (17.0%) 及び下痢 (30.5%)、口内炎・粘膜炎等の粘膜障害 (26.5%)、直腸潰瘍 (0.2%)、4. 重篤な肝機能障害、黄疸: AST (GOT)・ALT (GPT) の上昇、ビリルビン値上昇、Al-P 上昇、LDH の上昇等を伴う肝機能障害 (23.0%)、黄疸 (0.2%)、肝中心静脈閉塞 (症) (1.9%)、5. 心筋症、不整脈: 心筋症 (0.2%)、不整脈 (2.1%) 6. 間質性肺炎 (1.9%)、肺線維症 (頻度不明)、7. 溶血性貧血 (頻度不明) 溶血性貧血 (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適切な処置を行うこと。投与中の場合は投与を中止すること。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 (Day-8) から観察期間終了 (Day 100) までに発生したものとす。

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. 重篤な有害事象等に関する報告書」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

先端医療センター病院 診療開発部医療診療科

先端医療振興財団 再生医療診療科

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。

基本情報：生年月、年齢、性別、イニシャル、身長、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)

スクリーニング検査(登録前7日以内)：

- 1) 患者背景：既往歴、合併症、現病歴及び治療歴、患者及びドナー臍帯血の HLA 型(A、B、DR)
- 2) バイタルサイン・P.S.：血圧(収縮期・拡張期)、体温、脈拍数、P.S.(ECOG)
- 3) 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)、赤血球、Hb、Ht、網状赤血球数、血小板数
- 4) 血液生化学検査：S-Cr、T-Bil、GOT、GPT
- 5) 尿検査：蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血
- 6) ウイルス感染症検査：HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、HTLV-1 抗体
- 7) 胸部 X 線撮影
- 8) 呼吸機能検査(%VC、%FEV_{1.0})
- 9) 心臓超音波検査(心駆出率(Ejection Fraction))
- 10) 動脈血酸素飽和度(SaO₂)

9.1.2. 前処置開始直前(Day-15～Day-9)

- 1) 自他覚所見
- 2) バイタルサイン・P.S.：血圧(収縮期・拡張期)、体温、脈拍数、P.S.(ECOG)
- 3) 血液学的検査：白血球数、白血球分画、赤血球数、Hb、Ht、網状赤血球数、血小板数
- 4) 血液生化学検査：GOT、GPT、TP、Alb、T-Bil、LDH、 γ -GTP、S-Cr、BUN、ALP、Na、K、Cl、CRP
- 5) 止血検査：PT、APTT、FDP
- 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) 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)
- 9) 免疫グロブリン：血清 IgG、Ig A、IgM
- 10) 細胞表面マーカー：CD56/CD16/CD3、CD4/CD8/CD3、CD19/CD23/CD45、

CD45RO/CD62L/CD4/CD8、HLA-DR/CD69/CD4/CD8

11) 染色体検査：染色体 G-分染色

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) 有害事象 (GVHD、移植関連合併症、生着不全・拒絶、その他有害事象) (Day-8~Day100) (GVHD のみ Day0 から)
 - 2) 服薬状況：前処置(Day-8~Day-1)
GVHD 予防レジメン(Day-1~Day100)
 - 3) バイタルサイン・P.S.：血圧(収縮期・拡張期)、最高体温、脈拍数、P.S.(Day-8、0、7、増幅臍帯血移植日、増幅臍帯血移植翌日、Day28、35、42、56、70、84、100)
 - 4) 血液学的検査：白血球数、白血球分画、赤血球数、Hb、Ht、網状赤血球数、血小板数 (Day-8、0、7、増幅臍帯血移植日、増幅臍帯血移植翌日、Day28、35、42、56、70、84、100)
 - 5) 血液生化学検査：GOT、GPT、TP、Alb、T-Bil、LDH、 γ -GTP、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) 止血検査：PT、APTT、FDP
 - 7) 尿検査：蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血(Day-8、0、7、増幅臍帯血移植日、増幅臍帯血移植翌日、Day28、35、42、56、70、84、100)
 - 8) 12 誘導心電図(Day42、100)
 - 9) 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)(Day42、100)
 - 10) 免疫グロブリン：血清 IgG、IgA、IgM(増幅臍帯血移植翌日、Day42、100)
 - 11) 細胞表面マーカー：CD56/CD16/CD3、CD4/CD8/CD3、CD45RO/CD62L/CD4/CD8、HLA-DR/CD69/CD4/CD8(Day42、100) CD4/CD8 比(Day100)
 - 12) ウィルス感染症検査：HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、HTLV-1 抗体(Day42)
 - 13) 染色体検査：%キメリズム(STR)、染色体 G-分染色(Day42、100)
 - 14) 移植細胞情報
 - ①臍帯血画分 B(Day0)：総細胞数、生細胞率、CD34 陽性細胞数、コロニー形成細胞数
 - ②臍帯血画分 A①(Day0 CliniMACS 分離後)：総細胞数、生細胞率、CD34 陽性細胞数、コロニー形成細胞数
 - ③臍帯血画分 A②(Day7 増幅中)：総細胞数、生細胞率、CD34 陽性細胞数、増幅率、コロニー形成細胞数
 - ④臍帯血画分 A③(増幅後移植時)：総細胞数、生細胞率、CD34 陽性細胞数、増幅率、コロニー形成細胞数、培養移植細胞幹細胞マーカー
 - 15) 胸部 X 線(Day42、100)
 - 16) 呼吸機能検査(Day100)
 - 17) 心臓超音波検査(Day100)
- 9.1.4. 生着確認時
- 1) 好中球生着確認時
 - ① 生着確認日(各検査実施 1 日目の日付を記載)
 - ② 血液学的検査：好中球数(連続 2 日間実施)
 - 2) 赤血球生着確認時(確認検査 1 日目)

- ① 生着確認日(各検査実施 1 日目の日付を記載)
 - ② 血液学的検査：網状赤血球数(連続 2 日間実施)
 - ③ 輸血：生着確認前の赤血球 MAP 輸血最終実施日
- 3) 血小板生着確認時
- ① 生着確認日(各検査実施 1 日目の日付を記載)
 - ② 血液学的検査：血小板数(連続 2 日間実施)
 - ③ 輸血：生着確認前の濃厚血小板輸血最終実施日
- 9.1.5. 移植後 1 年
- 実施した検査データは前後 2 週間のデータを許容する。
- 1) 自己覚所見、P.S.(ECOG)
 - 2) 有害事象：GVHD、移植関連合併症、生着不全・拒絶、その他有害事象
 - 3) 服薬状況：GVHD 予防レジメン(Day101~1 年)
 - 4) 血液学的検査：白血球数、白血球分画、赤血球数、Hb、Ht、網状赤血球数、血小板数
 - 5) 血液生化学検査：GOT、GPT、TP、Alb、T-Bil、LDH、 γ -GTP、S-Cr、BUN、ALP、Na、K、Cl、CRP
 - 6) 止血検査：PT、APTT、FDP
 - 7) 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)
 - 8) 染色体検査：%キメリズム(STR)、染色体 G-分染色
- 9.1.6. 中止時検査項目(生着不全から再移植まで)
- 1) 血液学的検査：白血球数、白血球分画、赤血球数、Hb、Ht、網状赤血球数、血小板数
 - 2) 生化学的検査：GOT、GPT、TP、Alb、T-Bil、LDH、 γ -GTP、S-Cr、BUN、ALP、Na、K、Cl、CRP
 - 3) 止血検査：PT、APTT、FDP
 - 4) 尿検査：蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血
 - 5) 骨髄検査

第 I / 前期第 II 相試験

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 10 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：2 年(2006 年 1 月～2009 年 10 月)

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 日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。ただし濃厚血小板輸血後 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、しかも赤血球 MAP 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、増幅臍帯血移植日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

第 I / 前期第 II 相試験

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

増幅臍帯血移植日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、最も早く生じ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(Day-8~移植後 100 日以内、101 日~1 年)

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

本研究で登録期間内に集積可能な症例数は 10 例であるため、目標症例数はこの実施可能性を考慮して解析対象症例数 10 例とした。因みに、この目標症例数において、現在の成人臍帯血移植における臍帯血移植後 42 日時点での好中球生着率は 0.76 であり、帰無仮説を「本治療法における臍帯血移植後 42 日時点での好中球生着率は 0.76 である」とし、対立仮説を「本治療法における臍帯血移植後 42 日時点での好中球生着率は 0.90 である」とすると、Brookmeyer-Crowley の方法で帰無仮説を片側有意水準 0.05、検出力 80%以上で棄却できる。

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プロトコル治療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断した症例は除く。

第 I / 前期第 II 相試験

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。プロトコル治療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プロトコル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 法により赤血球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 7 日目、増幅臍帯血移植日での総細胞・CD34 陽性細胞増幅率の要約統計量を算出す

第 I /前期第 II 相試験

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

輸注総細胞数の要約統計量を算出する。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ー

各培養移植細胞幹細胞マーカーの個数の平均値と 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ーの個数と好中球・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要約統計量を算出する。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 年無再発生存率とその 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

移植後 100 日時点での免疫学的機能についての要約統計量を算出する。

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 8 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(Day-9)	症例登録後 2 週間以内
臍帯血移植前処置日～臍帯血移植日(Day-8～Day0)	臍帯血移植後 2 週間以内
臍帯血移植後 Day1～Day42	移植後 42 日目から 4 週間以内
Day43～Day100	移植後 100 日目から 4 週間以内
Day101～1 年	移植後 1 年目から 4 週間以内
生着確認時 (好中球・赤血球・血小板)	生着確認後 1 週間以内
中止時	試験中止後 2 労働日以内

死亡時

死亡確認後 2 労働日以内

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。
 - 1) 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。
 - 2) 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。
 - 3) 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内
BRI データセンター
TEL : 078-303-9116 FAX : 078-303-9117
E-mail : BRI-ML0401@tri-kobe.org

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
 - 1) 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
 - 2) 重篤な有害事象等に関する報告書との整合性
 - 3) 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

第 I / 前期第 II 相試験

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