

自主臨床研究

抗癌剤投与後の悪性リンパ腫におけるpegfilgrastim投与後の末梢血中へのCD34陽性細胞数の推移についての検討

研 究 実 施 計 画 書

研究代表者 北海道大学病院 血液内科 豊嶋 崇徳
研究責任者 北海道大学病院 血液内科 後藤 秀樹

		作成日
2015年7月22日	計画書案	第1.0版作成
2015年8月16日	計画書案	第1.1版作成
2015年8月20日	計画書案	第1.2版作成
2015年10月1日	計画書案	第1.3版作成
2015年10月20日	計画書案	第1.4版作成
2015年11月10日	計画書案	第1.5版作成
2016年5月6日	計画書案	第1.6版作成
2016年9月26日	計画書案	第1.7版作成

1. 研究の背景

悪性リンパ腫は多様な疾患群であり、その治療法は様々である。再発難治例や **aggressive type** には時に超大量化学療法併用自家末梢血幹細胞移植(APBSCT)が行われることがある。この際、移植に必要な幹細胞を採取する手法として、自家末梢血幹細胞採取(PBSCH)がある。

通常、PBSCH を行う際にはあらかじめ G-CSF 製剤を投与し、骨髄から末梢血に CD34 陽性細胞が動員されるタイミングを採血で確認した上で行われる。従来の G-CSF 製剤においては、その効果が短時間しか認められないため、入院のうえ連日投与する必要があった。近年、従来の G-CSF 製剤を Peg 化した pegfilgrastim(3.6mg)が「化学療法に伴う発熱性好中球減少症の発症抑制」で保険適応認可され、G-CSF 製剤連日投与の必要性が無くなった。一方で PBSCH を目的とした pegfilgrastim 3.6mg による末梢血中への CD34 陽性細胞動員効果について検討された報告は無い。海外では、従来の G-CSF 製剤投与群と pegfilgrastim 6mg を抗癌剤投与開始から 7 日後に投与された群との間で、末梢血中への CD34 陽性細胞動員効果および PBSCH による CD34 陽性細胞回収率を比較検討された報告（単施設におけるランダム化比較試験）があり、両群間において CD34 陽性細胞の末梢血への動員率、および PBSCH での CD34 陽性細胞回収率に有意な差は無かった⁽¹⁾。

また、pegfilgrastim 6mg を抗癌剤投与後 4 日目に投与した後に末梢血中への CD34 陽性細胞動員効果を解析した報告も散見されるが、いずれも従来の G-CSF 製剤もしくは pegfilgrastim 6mg 7 日目投与群と比較して CD34 陽性細胞動員効果は劣るものであった^(1,2)。海外では pegfilgrastim 6mg 製剤のみが保険適応となっており、これら報告はいずれも pegfilgrastim 6mg による検討である。pegfilgrastim 3.6mg は日本でしか保険適応が認められておらず、認可されてからまだ日が浅い。さらに、日本では pegfilgrastim は 3.6mg 製剤しか認可されていないため、pegfilgrastim 3.6mg 投与による末梢血中の CD34 陽性細胞数の推移を検討された報告は無い。

抗癌剤投与後の悪性リンパ腫に対して適切なタイミングで pegfilgrastim 3.6mg を投与し、PBSCH 施行することが可能となれば患者負担が減ると同時に、入院期間の短縮も期待され医療経済効果的にも大きなメリットがあることが期待される。

2. 研究の目的

抗癌剤投与後の悪性リンパ腫患者における pegfilgrastim(3.6mg)投与による末梢血中への CD34 陽性細胞数について検討する

3. 研究対象者及び適格性の基準

(1) 対象者のうち、(2) 選択基準をすべて満たし、かつ (3) 除外基準のいずれにも該当しない者を対象とする。

(1) 対象症例

北海道大学病院血液内科もしくは市立札幌病院に入院中または通院中の悪性リンパ腫症例のうち、下記基準を満たす症例を対象とする。

(2) 選択基準

①悪性リンパ腫の診断がついており、化学療法が必要な症例（治療途中における寛解・非寛解は問わない）

②18 歳以上、65 歳以下

③前治療歴は問わない

④Grade3 もしくは Grade4 の好中球減少（付表 1）を来すことが予測される化学療法レジメンにて治療される症例

⑤pegfilgrastim を通常診療ですでに使用している、もしくは使用予定である症例

⑥通常診療下で pegfilgrastim を化学療法投与後 7 日目に投与される症例

⑥Performance Status(PS): 0-2（付表 2）の症例

⑦少なくとも 3 ヶ月以上の生存が可能と予測される症例

（既報の論文、全身状態から臨床的に予測する）

- ① pegfilgrastim 3.6mg は通常の抗癌剤投与後に使用される時期（抗癌剤投与後 7 日目）・用量（3.6mg/body）で投与される。
- ②抗癌剤投与後 11 日目から 14 日目にかけて、週 2～3 回の通常の採血と同時、もしくは別に CD34 陽性細胞数を 4 日間（Day11～14）連日測定する
- ③抗癌剤治療間隔は、21 日間以上あけて投与する。
- ④各症例 1 コースのみの試験参加とする。
- ⑤Rituximab を含む治療レジメンの場合、Rituximab を除いた抗癌剤投与開始日を day1 とする。

(3) CD34 陽性細胞測定手法

- ①得られた患者検体から FACS を用いて細胞表面マーカーである CD34 陽性細胞比率を測定する。
- ②へパリン採血管に約 2ml 採血する。
- ③採血後、すぐに解析しない場合は、室温にて検体を保管する。
- ④採血後、12 時間以内に CD34 陽性細胞数の測定を行う。
- ⑤CD34 陽性細胞数の測定は Single platform 法（BD stem cell Enumeration kit, cat# 344563）を用いて測定する。
- ⑥Single platform 法と同時に Dual platform 法（Beckman Coulter, cat# A07776, cat# A07785）を併用して測定することもある。
- ⑦患者検体は各施設の検査施設において処理・測定される。

* Single platform 法

粒子濃度が既知の蛍光標識ポリスチレンラテックス粒子を「内部標準」として試料に加えて測定し、目的細胞の測定イベント数と内部標準粒子の測定イベント数の比例計算を行うことで、血球計数装置を必要とせず、フローサイトメーターのみで目的細胞の絶対数を求めることができる。

$$\text{CD34 絶対数 } (/\mu\text{l}) = \{\text{CD34 陽性イベント数} / \text{内部標準イベント数}\} \times \text{内部標準濃度 } (/\mu\text{l}) \times \text{検体希釈倍率}$$

* Dual platform 法

検体中の CD34 陽性細胞の濃度（絶対数）は、フローサイトメトリーによって得られる白血球（CD45 陽性細胞）に占める CD34 陽性細胞の割合（CD34 陽性率）と、別途血球計数検査で得られた白血球数（WBC）から次式で求めることができる。

$$\begin{aligned} \text{CD34 絶対数 } (/\mu\text{l}) &= \text{CD34 陽性率 } (\%) \times \text{WBC } (/\mu\text{l}) \times \text{検体希釈率} \\ &= \{\text{CD34 陽性イベント数} / \text{CD45 陽性イベント数}\} \times \text{WBC } (/\mu\text{l}) \times \text{検体希釈率} \end{aligned}$$

(4) 試験薬剤の概要

一般名：pegfilgrastim；ペグフィルグラスチム（商品名：ジーラスタ®）

*本薬剤については添付文書を参照。

(5) 観察・検査項目

以下の項目について、被験者の診療録から情報を入手し利用する。

- ・患者基本情報：年齢、性別
- ・疾患情報：疾患名、治療内容
- ・血液検査所見：血液細胞数、白血球分画、生化学所見、可溶性 IL2 レセプター、
- ・画像検査所見：CT、PET-CT、MRI、超音波検査、上下部内視鏡検査
- ・骨髄検査：骨髄穿刺、骨髄生検
- ・尿検査
- ・病理学的所見：悪性リンパ腫の診断に関わる所見
- ・その他検査所見：胸水、腹水、髄液所見など

(6)被験者の研究参加予定期間

各被験者は文書による同意後、抗癌剤投与 day1 から次の抗癌剤投与までの1コースの期間を参加期間とする。

(7)研究終了後の対応

本研究終了後は、この研究で得られた成果も含めて、研究責任者は被験者に対し最も適切と考えられる医療を提供する。

5. 予想される利益及び不利益（負担及びリスク）

(1) 予想される利益

本研究は、日常診療において検体の提供を受ける観察研究であり、被験者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

(2) 予想される負担及びリスク

本研究は日常診療において血液検体の提供を受ける観察研究であるが、通常診療での採血と同時、もしくはそれとは別に研究目的（CD34 陽性細胞数測定目的）に採血する可能性がある（1回2 ml、4日間：合計8 ml）。よって、採血の頻度および量が増すことが予想される。

(3) 利益及び不利益の総合的評価と不利益に対する対策

本研究では通常治療における採血と比較し、採血の頻度および量が増える不利益がある可能性がある。しかしながら、被験者の治療経過には影響を与えないものとする。採血に伴う不利益が生じた際には、すみやかに適切な処置を行う。穿刺回数は増えるが、治療全体を通して被験者の負担は大きいものではなく、軽微な侵襲であるとする。

6. 評価項目（エンドポイント）

(1) 主要評価項目

末梢血中への CD34 陽性細胞数

(2) 副次的評価項目

①末梢血中への CD34 陽性細胞数増加のタイミング

②治療レジメン別の CD34 陽性細胞数の測定

③Grade3 の好中球減少期間

④Grade4 の好中球減少期間

⑤発熱性好中球減少症の発症率

⑥CD34 陽性細胞数の推移における pegfilgrastim と filgrastim との後方視的比較検討

（過去の臨床研究から、すでに得られている filgrastim 投与に伴う CD34 陽性細胞数の推移データを用いて比較検討を行う）

⑦有害事象の発生

7. 登録

(1) 登録の手順

担当医師は本研究に登録可能と判断される患者がいる場合には、以下の手順で登録を行う。

①別紙同意説明文書を用いて患者（および代諾者）から文書にて同意取得する。

②被験者登録用紙に必要事項を記入し、患者の適格性を再度確認する。

③被験者登録用紙を下記の登録事務局宛に FAX で送付する。

<登録事務局>

北海道大学病院 血液内科 後藤 秀樹

〒060-8638 北海道札幌市北区北15条西7丁目

TEL: 011-706-7214 FAX: 011-706-7823

E-mail: hidekigt@med.hokudai.ac.jp

* 受付時間：平日 9:00～17:00（土日祝日は受付けない）

④事務局で適格基準を確認された後、事務局から症例登録票（登録番号）が FAX で送付され、登録手続きが完了する。

(2) 登録に際しての注意事項

- ①被験者登録用紙の記載が不十分な時は、全て満たされるまで登録は受けられない。
- ②登録事務局から担当医に送付された症例登録票は、担当医がカルテに保管すること。
- ③担当医は、誤登録・重複登録に気づいた際には速やかに登録事務局に連絡すること。

8. 個々の研究対象者における中止基準及び研究実施後の対応

(1) 研究中止時の対応

研究責任者または研究分担者（以下、研究担当者）は、次に挙げる理由で個々の被験者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該被験者についての研究を中止する。その際は、必要に応じて中止の理由を研究対象者に説明する。また、中止後の被験者の治療については、被験者の不利益とならないよう、誠意をもって対応する。

(2) 中止基準

- ①被験者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- ②本研究全体が中止された場合
- ③その他の理由により、研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合

(3) 研究実施後の対応

本研究実施後は、この研究で得られた成果も含めて、研究責任者は研究対象者に対し最も適切と考えられる医療を提供する。

9. 個々の研究者における研究で得られた検査結果の取扱い

該当無し

10. 有害事象発生時の研究対象者への対応

(1) 有害事象発生時の研究対象者への対応

有害事象とは、実施された研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病もしくはその徴候（臨床検査値の異常を含む。）とする。

研究担当者は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、診療録等に記載する。また、侵襲となる行為を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、研究対象者にその旨を伝える。

(2) 重篤な有害事象の報告

重篤な有害事象は、次の通りに定義する。

- 1) 死に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5) 子孫に先天異常を来すもの

研究担当者は、重篤な有害事象の発生を知った場合には、研究対象者への説明等、必要な措置を講じるとともに、速やかに研究責任者に報告する。

研究責任者は、重篤な有害事象の発生を知った場合には、速やかに、その旨を研究機関の長に報告するとともに、適切な対応を図り、また、速やかに当該研究の実施に携わる研究担当者に対して、当該有害事象の発生に係る情報を共有する。また研究責任医師は、pegfilgrastim との因果関係が

否定出来ない有害事象が発生したことを知った場合、協和発酵キリン株式会社に報告する。

他の研究機関と共同で実施する侵襲を伴う研究の実施において重篤な有害事象の発生を知った場号には、速やかに当該研究を実施する共同研究機関の研究責任者に対して、当該有害事象の発生に係る情報を共有する。

(3) 重要な有害事象の報告

- ・ 試料採取に伴う出血
- ・ 試料採取に伴う疼痛（血管痛、神経障害など）

(4) その他の有害事象

その他の有害事象については、研究担当者は適切に診療録等に記載する。

11. 研究実施計画書等の承認・変更、改訂

研究責任者は、予め臨床研究計画書等を研究機関の長へ提出し、研究の実施に関して自主臨床研究審査委員会（以下、審査委員会）の承認及び研究機関の長の許可を得る。また、研究実施計画書等の変更又は改訂を行う場合は、速やか定められた作業手順に従って研究機関の長に改訂版を提出し、審査委員会の承認及び研究機関の長の許可を得る。

承認後の臨床研究計画書内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は研究代表者、臨床研究機関の倫理審査委員会が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」で良い。また、臨床研究計画書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。定義と取り扱いは下記の通り。

(1) 改正 (amendment)

臨床研究に参加する被験者の危険を増大させる可能性のある、または臨床研究の **primary endpoint** に関連する臨床研究計画書の部分的変更。研究代表者・研究責任者の承認、および各臨床研究機関の倫理審査委員会の審査承認を要する。

(2) 改訂 (revision)

臨床研究に参加する被験者の危険を増大させる可能性がなく、かつ臨床研究の **primary endpoint** にも関連しない臨床研究計画書の変更。

(3) メモランダム/覚え書き (memorandum)

臨床研究計画書内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らし、特に注意を喚起する等の目的で、研究代表者/研究事務局から臨床研究の関係者に配布する臨床研究計画書の補足説明。書式は問わない。申請不要。研究責任者の承認を要する。カバーページへの記載不要。

12. 研究の中止・中断、終了

(1) 研究の中止、中断

研究担当者は、以下の事項に該当する場合は、研究実施継続の可否を検討する。

- ①被験者の組み入れが困難で、予定症例数に達することが極めて困難であると判断されたとき。
- ②予定症例数または予定期間に達する前に、研究の目的が達成されたとき。
- ③審査委員会により、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。

研究責任者は、審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。また、研究の中止または中断を決定した時は、速やかに病院長にその理由とともに文書で報告する。

(2) 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は速やかに試験終了報告書を研究機関の長に提出する。

13. 研究実施期間

実施許可日～平成 29 年 3 月 31 日

14. 目標症例数とその設定根拠及び統計解析方法

(1) 目標症例数とその設定根拠

20 例（本院で 6 例、他施設で 14 例）

【設定根拠】

自家末梢血幹細胞採取時における末梢血液中 CD34 陽性細胞数の目安が $10/\mu\text{l}$ であることを踏まえ、帰無仮説を末梢血液中 CD34 陽性細胞数 = 10、先行研究³を参考に、期待される CD34 陽性細胞数および標準偏差をそれぞれ $40/\mu\text{l}$ および $30/\mu\text{l}$ とし、ボンフェローニの方法により多重性を調整した α エラーを 0.00625（片側）とし、検出力 80% を達成する最小症例数は 15 例と算出された。また本研究は日常診療実態下の研究である。市立札幌病院において入院加療される悪性リンパ腫は約 80 例/年であり、うち 65 歳未満は約 30 例/年となる。北海道大学病院において入院加療される悪性リンパ腫は約 20 例/年であり、うち 65 歳未満は約 10 例/年となる。これら例数をもとに適格基準を満たし、同意取得に依拠していただける症例は約 60% 程度であることが予想され、脱落、および上記の研究期間内での実施可能数を考慮して 20 例とした。

(2) 統計解析方法

【主要評価項目】

統計解析ソフトの SAS (Ver9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.) により、末梢血中 CD34 陽性細胞数を測定時点ごとに、1 標本 t 検定を実施する。その際の α エラーはボンフェローニの方法により多重性を調整し 0.00625（片側）とした。また全症例の経時的推移を見る為のスパゲティープロット、および平均および信頼区間の経時推移グラフを作成する。本試験では中間解析を実施する。中間解析実施の際に検定は実施せず、スパゲティープロットの作成、および平均と信頼区間の経時推移グラフの作成のみを実施する。

【副次評価項目】

各副次評価項目に関して適宜、記述統計量の算出および集計、およびグラフ作成を行う。また副次評価項目に関して中間解析は実施しない。

(3) ソフトウェア

全ての統計解析には統計解析ソフト SAS (Ver9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.) を使用した。

15. 研究対象者の人権に対する配慮および個人情報の取り扱い

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言（2013 年 10 月修正）」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号）を遵守して実施する。

研究実施に係る試料等を取扱う際は、被験者の個人情報とは無関係の番号を付して管理し、被験者の秘密保護に十分配慮する。試料等を研究事務局等の関連機関に送付する場合はこの番号を使用し、被験者の個人情報が院外に漏れないよう十分配慮する。また、研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。研究の目的以外に、研究で得られた被験者の試料等を使用しない。

16. 同意取得方法

研究担当者は、審査委員会で承認の得られた同意説明文書を研究対象者（代諾者が必要な場合は代諾者を含む、以下同じ）に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で取得する。

新たに試料を採取する研究対象者のうち、高等学校等の課程を修了している又は 18 歳以上の未成年

年者であり、かつ、研究を実施されることに関する十分な判断能力を有すると判断される者には、本人と代諾者の両者から同意を取得する。インフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される研究対象者についても、インフォームド・アセントを得るよう努める。

研究担当者は、研究対象者の同意に影響を及ぼす情報が得られたときや、研究対象者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに研究対象者に情報提供し、研究に参加するか否かについて研究対象者の意思を予め確認するとともに、事前に審査委員会の承認を得て同意説明文書の改訂を行い、研究対象者の再同意を得ることとする。

同意説明文書には、以下の内容を含むものとする。

- ①研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
- ②研究機関の名称及び研究責任者の氏名（他の研究機関と共同して研究を実施する場合には、共同研究機関の名称及び共同研究機関の研究責任者の氏名を含む。）
- ③研究の目的及び意義
- ④研究の方法（研究対象者から取得された情報の利用目的を含む。）及び期間
- ⑤研究対象者として選定された理由
- ⑥研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- ⑦研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨（研究対象者等からの撤回の内容に従った措置を講じることが困難となる場合があるときは、その旨及びその理由）
- ⑧研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって 研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨
- ⑨研究に関する情報公開の方法
- ⑩研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
- ⑪個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法を含む。）
- ⑫情報の保管及び廃棄の方法
- ⑬研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- ⑭研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
- ⑮侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容
- ⑯研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

研究担当者は、既存試料・情報が研究に用いられることについて、既存試料・情報を提供する者によりインフォームド・コンセントの手続きがとられていることを確認する。インフォームド・コンセントの手続きがとられていない場合には、次に掲げる情報が予め研究対象者等に通知または公開され、研究が実施されることについて研究対象者等が拒否できる機会が保障されていることについて確認する。併せて、この内容について、既存試料・情報を提供する者が所属する研究機関の長の許可が得られていることを確認する。

- ① 既存試料・情報の提供を行う機関外の者への提供を利用目的とする旨
- ② 既存試料・情報の提供を行う機関外の者に提供される個人情報等の項目
- ③ 既存試料・情報の提供を行う機関外の者への提供の手段または方法
- ④ 研究対象者又はその代理人の求めに応じて当該研究対象者を識別することができる個人情報等について、既存試料・情報の提供を行う機関外の者への提供を停止する旨

17. 研究機関の長への報告内容及び方法

(1) 研究の進捗状況について

研究責任者は、少なくとも年1回、研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を研

究機関の長に文書で報告する。

(2) 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実等の情報を得た場合

研究責任者は、研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合には、遅滞なく、研究機関の長に対して報告する。

(3) 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実等の情報を得た場合

研究担当者は、研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合には、速やかに研究責任者又は研究機関の長に報告する。

(4) 研究終了の報告

研究責任者は、研究を終了したときは、その旨及び研究の結果概要を文書により遅滞なく研究機関の長に報告する。

(5) 研究に用いられる情報及び当該情報に係る資料（以下、情報等）の管理状況

研究責任者は研究で利用された情報等の保管について必要な管理を行い、管理状況について研究機関の長へ報告する。

(6) 重篤な有害事象の報告

研究責任者は、重篤な有害事象の発生を知った場合には、速やかに、その旨を研究機関の長に報告する。

18. 協和発酵キリン株式会社への報告

(1) 重篤な有害事象（既知・未知は問わない）は、24時間以内に報告する。

(2) 研究責任者は毎年、年次情報を協和発酵キリン株式会社に報告することとする。

(3) Pegfilgrastimの関与が否定出来ない有害事象については、年次情報として報告する。

(4) 年次報告以外に、症例が10例蓄積された時点で、主要評価項目であるCD34陽性細胞数の推移のみ中間報告として報告する（19項参照）。

19. 中間解析

(1) 症例が10症例蓄積された時点でデータを固定する。

(2) 固定されたデータを用いて、北海道大学病院臨床研究開発センター生物統計室にて、主要評価項目であるCD34陽性細胞数の推移のみ解析される（14項参照）。

(3) 解析されたデータは、本研究責任者を通じて協和発酵キリン株式会社・製品ポートフォリオ戦略部へ報告される。

(4) 本研究の中間解析の結果によって、本研究の中断や延長が決められることはない。

(5) 本研究の中間解析の結果によって、その後の症例登録に影響しない。

(6) 協和発酵キリン株式会社は、報告された中間解析結果を社内における次相開発研究のためのみ利用し、加工したり2次利用に供したりすることはできない。

協和発酵キリン株式会社・製品ポートフォリオ戦略部
〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1（大手町ビル）
TEL: 03-3282-0959
FAX: 03-3282-0107

20. 健康被害に関する補償

本研究は、現在までの医学的知見から、被験者にとって有用な治療法であると判断されて実施さ

れる。通常の医療の中で末梢血中の CD34 陽性細胞数を測定する観察研究であり、本研究に起因した健康被害に対する治療費は個々の患者の保険医療で行われ、補償金は支払われない。

21. 患者の費用負担

本研究のうち、CD34 陽性細胞数の解析、統計解析、データ管理は、協和発酵キリン株式会社からの資金提供で賄う。それ以外は通常の保険診療内で行われるため、研究に参加することによる被験者の費用負担は発生しない。

22. 情報等の保管及び廃棄の方法

(1) 試料の保管及び廃棄の方法

研究責任者は、情報等を保管するときは、定められた保管方法に従って研究者等が情報等を正確なものにするよう指導し、情報等の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行う。

本研究で得られた情報等は、血液内科医局内の特定のキャビネットに施錠した状態で保管する。研究責任者は、研究に用いられる情報等については、可能な限り長期間保管し、少なくとも、研究の終了について報告された日から 5 年が経過した日までの期間、適切に保管する。研究用に採取した血液検体は、CD34 陽性細胞測定後、匿名化し個人情報に注意して速やかに破棄する。また、連結可能匿名化された情報について、本院が対応表を保有する場合には、対応表の保管についても同様とする。その他の研究においては、研究実施計画書に定められた期間、適切に保管されるよう必要な監督を行う。

廃棄する際は、匿名化し個人情報に注意して行う。

(2) 試料及び情報等の二次利用について

本研究で得られた研究対象者の試料・情報等は、本研究目的以外に使用しない。

23. 研究結果の公表

研究担当者は、本研究の成果を関連学会等において発表することにより公表する。

24. 研究資金及び利益相反

本研究は、協和発酵キリン株式会社より「医師主導臨床研究に関する契約」に基づき北海道大学病院臨床研究開発センターが資金提供を受けて、北日本血液研究会が主体となって実施する。北海道大学病院臨床研究開発センターは、医療機関から独立した非営利の組織であり、本研究の実施計画書の作成から、研究の実施、研究結果の公表まで北日本血液研究会の研究者を支援する。

また、本研究の研究担当者は、「北海道大学病院における臨床研究に係る利益相反マネジメント内規」の規定に従って、利益相反審査委員会に必要事項を申告し、その審査と承認を得るものとする。

25. 研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

<研究代表者>

豊嶋 崇徳 北海道大学病院 血液内科 教授

<研究事務局、登録事務局>

北海道大学病院 血液内科 後藤 秀樹

北海道札幌市北区北 1 5 条西 7 丁目

TEL: 011-706-7214 (医局直通) FAX: 011-706-7823

E-mail: hidekigt@med.hokudai.ac.jp

<プロトコール作成委員>

後藤 秀樹 (委員長)	北海道大学病院	血液内科	特任助教
藤本 勝也	北海道大学病院	血液内科	助教
山本 聡	市立札幌病院	血液内科	副部長

<データマネジメント実施施設>

北海道大学病院臨床研究開発センター
データマネジメント部門
北海道札幌市北区北14条西5丁目
TEL: 011-706-7061 (直通) FAX: 011-706-7977

<統計解析責任者>

北海道大学病院臨床研究開発センター
生物統計室
北海道札幌市北区北14条西5丁目
TEL: 011-706-7061 (直通) FAX: 011-706-7977

<CD34 陽性細胞測定施設>

- (1) 北海道大学病院検査輸血部
北海道札幌市北区北14条西5丁目
Tel: 011-706-1161 (代表)
- (2) 市立札幌病院検査部検体検査課
北海道札幌市中央区北11条西13丁目1-1
Tel: 011-726-2211 (代表)

<参加施設>

北海道大学病院	血液内科	後藤 秀樹
市立札幌病院	血液内科	山本 聡

【本院における実施体制】

<研究責任者>

後藤 秀樹 北海道大学病院 血液内科 特任助教

<研究分担者>

豊嶋 崇徳	北海道大学病院	血液内科	教授
近藤 健	北海道大学病院	血液内科	講師
遠藤 知之	北海道大学病院	血液内科	講師
藤本 勝也	北海道大学病院	血液内科	助教
加畑 馨	北海道大学病院	血液内科	助教
橋本 大吾	北海道大学病院	血液内科	助教
小野澤 真弘	北海道大学病院	血液内科	教育助教
杉田 純一	北海道大学病院	血液内科	助教
清水 力	北海道大学病院	検査・輸血部	部長
渋谷 斉	北海道大学病院	検査・輸血部	技師長
早坂 光司	北海道大学病院	検査・輸血部	副技師長

道又 理恵	北海道大学病院 血液内科 特任助教
岡田 耕平	北海道大学病院 血液内科 特任助教
白鳥 聡一	北海道大学病院 血液内科 医員
日高 大輔	北海道大学病院 検査・輸血部 臨床検査技師

<連絡先・相談窓口>

北海道大学病院 血液内科 医局	TEL: 011-706-7214 (医局直通)
同 外来	TEL: 011-706-1161 (内線 5756)
同 病棟	TEL: 011-706-1161 (内線 5795)

26. 文献リスト

- (1) Jew-Win Kuan et al Transfusion and Apheresis Science 2015, Article in press
- (2) Roberto Ria et al Clin Exp Med 2015 15:145-150
- (3) Maschan et al Bone Marrow Transplantation 2015 50:1089-91

27. 参考資料

付表 1. CTCAE ver4.03

好中球数減少

Grade

- 1: 施設基準値下限 > 好中球数 $\geq 1500/\text{mm}^3$
- 2: $1500/\text{mm}^3 >$ 好中球数 $\geq 1000/\text{mm}^3$
- 3: $1000/\text{mm}^3 >$ 好中球数 $\geq 500/\text{mm}^3$
- 4: 好中球数 $< 500/\text{mm}^3$

臨床検査にて血中好中球数が減少

付表 2. Performance Status

Performance Status (ECOG)

Grade

- 0: 無症状で社会活動ができ、制限を受けること無く発病前と同等にふるまえる。
- 1: 軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や坐業はできる。
たとえば軽い家事、事務など。
- 2: 歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の 50%以上は起居している。
- 3: 身の回りのある程度のことはできるが、しばしば介助が必要であり、日中の 50%以上は就床している。
- 4: 身の回りのこともできず、常に介助が必要であり、終日就床を必要としている。

この基準は全身状態の指標であり、局所症状で活動性が制限されている場合は、臨床的に判断する。