

North Japan Hematology Study Group (NJHSG)

自主臨床研究

北日本血液研究会における臍帯血移植の前向き観察研究

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	白鳥	聡一

症例登録期間：実施許可日～5年（西暦2023年7月20日）
研究実施期間：実施許可日～7年（西暦2025年7月20日）

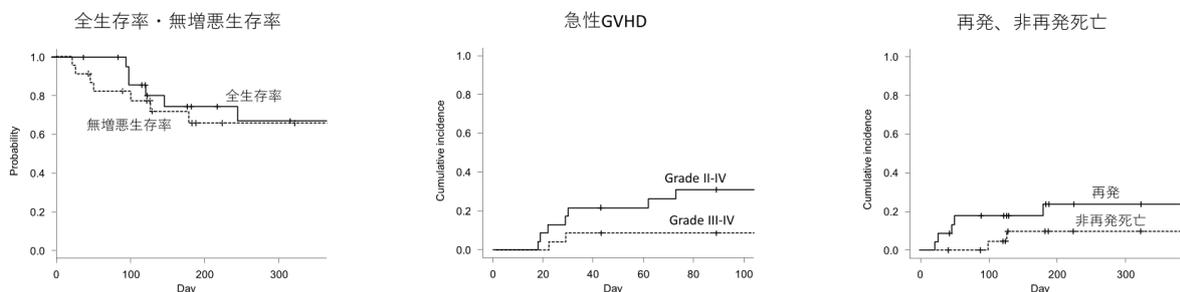
作成日
2018年6月15日 計画書 第2版作成

1. 研究の背景

血液悪性疾患において、同種造血幹細胞移植は根治治療として確立されている。同種移植におけるドナー選択は、HLA一致血縁者が第一の候補となるが、近年の少子高齢化の影響により、ドナーが得られる頻度は減少している。HLA一致血縁者が存在しない場合、骨髄バンクに登録し、HLA一致非血縁者ドナーを検索していくが、こちらについても高頻度でドナーが得られるとは言えず、更にコーディネート期間が長く、適切な時期に同種移植を行うことが難しい場合も存在する。臍帯血移植は、上記ドナーが得られない場合や、コーディネート期間中に病状をコントロールすることが困難な場合の代替ドナーとして、1994年に本邦で初めて施行され、現在では、血縁者移植、非血縁者移植とほぼ同等の頻度で行われている。¹

臍帯血移植における合併症のひとつである移植片対宿主病（GVHD）の予防法は、カルシニューリン阻害薬とメソトレキセート（MTX）、あるいはカルシニューリン阻害薬とミコフェノール酸モフェチルが用いられることが多く、近年、日本造血細胞移植学会のレジストリデータを用いた大規模後方視的解析が報告された。^{2,3} 骨髄破壊的前処置、骨髄非破壊的前処置のそれぞれにおいて解析されたが、いずれの場合も、メソトレキセートを用いた群はミコフェノール酸モフェチルを用いた群と比較して、急性GVHDの発症頻度が有意に低いものの、特に疾患リスクの高い症例において、再発率が高い結果であった。また骨髄非破壊的前処置においては、生着率がメソトレキセート群において有意に低い結果であった。ただしこれらの報告では、MTXの投与量は規定されておらず、実際には様々な投与量が混在した報告であり、臍帯血移植における至適投与量は定まっていないのが現状である。具体的には、他の移植と同様にday 1に15mg/m²、day 3,6に10mg/m²の投与量や、day 1に10mg/m²、day 3,6に7mg/m²の投与量が多いものの、最近では、粘膜障害の軽減、生着の促進、および移植後再発の抑制を主な目的として、更に少量のMTXも試みられつつあるが、論文報告は限られている。⁴

当院では2014年より、臍帯血移植におけるGVHD予防法を、Tacrolimus (Tac)に加え、MTXをday1,3,6に5mg/m²に減量する投与方法で行ってきた。これについては「臍帯血移植におけるTac+Mini sMTXを用いたGVHD予防法の有効性の検討—Tac+Standard sMTXを用いたGVHD予防法との後方視的解析—」として、当院においてMTXをday 1に15mg/m²、day 3,6に10mg/m²を投与した群と後方視的に比較検討する臨床試験を計画しているが、day1,3,6に5mg/m²の群のみにおける予備的解析では、観察期間の中央値が188日の時点において、移植後半年における全生存率は74.6%、無増悪生存率が65.8%、移植後day100までのGrade II以上の急性GVHDの発症率が31.1%、Grade III以上の急性GVHDの発症率が8.7%、再発率が23.8%、非再発死亡率が10.3%と、既報⁵と遜色ない成績が確認された。



GVHD予防におけるMTXの投与量を減量することの有効性については、生着の促進や移植後再発を抑制する一方で、致死的なGVHDを始めとした合併症は増加しないことが予想されるため、結果として臍帯血移植における移植成績の改善に寄与すると考えられるが、一方でGVHDの増加も懸念される。そこで今回、特にGVHD（予防法、発症率）の観点から、臍帯血移植におけるGVHD予防の最適化を図るための基礎データを確立するため、北日本血液研究会において臍帯血

移植の前向き観察研究を計画した。

2. 研究の目的

北日本血液研究会参加施設において、標準的な疾患状態、患者状態での臍帯血移植について、特に GVHD 予防法と GVHD 発症率に着目し、その移植経過や転帰を含め評価する。

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場合を適格とする。

(1) 対象者

本研究に参加する施設に通院又は入院中で、血液悪性腫瘍に対し、臍帯血移植を予定している患者を対象とする。

(2) 選択基準

- 1) 対象疾患：WHO 分類 2008、または 2016 に記載されている下記の疾患
急性白血病、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫
- 2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上
- 3) 下記の臍帯血選択基準を満たす臍帯血を用いた臍帯血移植を予定している：
 - ・日本さい帯血バンクネットワークにて公開されている臍帯血。
 - ・患者 HLA における A, B, DRB1 座が血清型で 6 抗原中 4 抗原以上一致であること。
 - ・保存時核細胞数が $2.0 \times 10^7/\text{kg}$ (患者実体重) 以上であること。
 - ・ドナー特異抗体を有さない。
- 4) 本研究への参加についての同意が文書で得られている患者

(3) 除外基準

- 1) 担当医師が不相当と判断した患者

(4) 代諾者による同意が必要な研究対象者とその理由

本研究では有効なインフォームド・コンセントを与えることが困難であると考えられる研究対象者が対象に加わる可能性がある。

尚、代諾者としては、研究対象者の家族構成等を勘案して、研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる者を選択することを基本とし、以下の者とする。

配偶者、父母、成人の子、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者。

4. 研究の方法

(1) 研究の種類・デザイン

本研究は研究対象者から前向きに診療情報を取得する、侵襲を伴わない探索的研究（前向き観察研究）である。

(2) 観察及び調査項目とその実施方法

造血幹細胞移植の基本データは、日本造血細胞移植学会（JSHCT）移植登録一元化プログラム（TRUMP2）より抽出する。ただし、症例登録適格性確認表および主要評価項目・副次評価項目に関連する項目、TRUMP データベースに存在しない項目は症例報告書に記載し提出を行うこととする。尚、以下項目はすべて日常診療上得られる項目であり、観察頻度も日常診療と同等である。

1) 登録前評価項目

・以下の項目について、登録前 14 日以内に評価・確認する。

- 1) 身体所見：体重
- 2) PS (ECOG)
- 3) 生化学検査：T-Bil、AST、ALT、ALP、CCr (eGFR での代用も可)
- 4) 経皮的酸素飽和度測定：SpO₂

・以下の項目について登録前 1 ヶ月以内に評価・確認する。

- 5) 心機能検査：心電図、Ejection fraction (心エコー)
- 6) 呼吸機能検査：%VC、FEV1.0%
- 7) 胸部単純 X 線、CT
- 8) 骨髄穿刺または生検
- 9) 血清ウイルス検査：CMV-Ab、HBs-Ag、HBs-Ab、HBc-Ab、HCV-Ab、HIV-Ab、HTLV-I-Ab

・以下の項目については実施日を問わない。

- 10) 身体所見：身長
- 11) 血液型 (ABO、RhD)
- 12) HLA タイピング、HLA 抗体
- 13) ドナー情報：HLA タイピング、血液型、性別、移植細胞数、CMV-Ab

2) 経過観察時評価項目

1. 移植治療開始～移植後 100 日 (±7 日間)

- 1) 移植前処置
- 2) GVHD 予防法
- 3) 移植日
- 4) 移植細胞数 (有核細胞数、CD34 陽性細胞数)
- 5) 生着状況：好中球、血小板の生着達成の有無と達成日
- 6) PIR、ES 発症の有無
- 7) HHV-6 脳炎発症の有無
- 8) 血流感染症発症の有無 (発症した場合は原因菌も)
- 9) 口腔内粘膜障害の程度
- 10) GVHD 発症状況：GVHD 発症の有無、発症日、重症度
- 11) (GVHD 発症の場合)：全身ステロイド投与、および治療反応性の有無
- 12) 再発状況：再発の有無、再発日
- 13) 有害事象発現状況 (CTCAE ver4.0 の grade 4 以上)
- 14) 転帰情報

2. 移植後 1 年 (±14 日間)

- 1) 慢性 GVHD：発症の有無、発症日、重症度、全身ステロイド投与の有無
- 2) 免疫抑制剤投与状況：中止した場合は中止日
- 3) 再発状況：再発の有無、再発日
- 4) 転帰情報

3. 移植後 2 年 (±28 日間)

- 1) 慢性 GVHD：発症の有無、発症日、重症度、全身ステロイド投与の有無
- 2) 免疫抑制剤投与状況：中止した場合は中止日
- 3) 再発状況：再発の有無、再発日
- 4) 転帰情報

(3) 症例報告書の提出期限

担当医師は、観察・検査・評価スケジュールに沿って症例報告書を事務局に提出する。

- 1) 移植前～移植後 100 日：移植後 100 日から 4 週間以内
- 2) 移植後 1 年：移植後 1 年後から 4 週間以内
- 3) 移植後 2 年：移植後 2 年後から 4 週間以内

(4) 観察・検査スケジュール

項目	有害事象(含感染症)	薬剤投与状況	転帰情報	・生着 ・PIR、ES ・HHV-6 ・口腔粘膜障害	GVHD発症状況	免疫抑制剤投与状況	再発状況	診断所見
登録時								○
移植後100日	○	○	○	○	○		○	
移植後1年			○		○	○	○	
移植後2年			○		○	○	○	

(5) 本研究で用いる基準・定義

1) 疾患分類基準

急性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫の病理学的診断は、WHO 分類 2008、または 2016 を用いる。

2) 急性白血病、骨髄異形成症候群における血液学的再発

完全寛解状態から、骨髄細胞中の芽球が 5%以上であり末梢血中に芽球を認める、あるいは、髄外病変を認めるとき、血液学的再発と診断する。

3) Disease risk index (DRI)

既報⁶に従って分類する。

4) ECOG の Performance Status(PS)の日本語訳

Grade	Performance Status
0	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく発病前と同等にふまえる。
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	歩行や身のまわりのある程度のことはできるが、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	身のまわりのある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の 50%以上は就床している。
4	身のまわりのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

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

5) 生着・生着不全

・好中球生着

本研究において「生着」とは、「移植後、好中球数が最低値となった後、3ポイント連続して 500/mm³以上を確認できた状態」と定義し、生着日は確認の検査ができた初日とする。ただし、移植後 G-CSF 投与開始後 2~3 日以内に被験者の残存白血球の上昇と考えられる一過性の白血球上昇を認めることがあるがこれは生着とは見なさない。尚、好中球が常に 500/mm³以上の場合には生着の判定は評価不能とする。

・血小板生着

移植後に血小板が最低値となった後、1週間連続して輸血をせずに、3ポイント連続して 20,000 /mm³以上を確認できた状態と定義し、その初日を血小板生着日とする。

・生着不全

移植後 28 日の時点で生存し、かつ 3ポイント連続して好中球 500 /mm³以上を確認できない状態とする。移植後 28 日以前であってもキメリズム結果などを参考に主治医の判断で

生着不全と判断され何らかの治療が行われた場合にも生着不全とする。

・二次性生着不全

移植後に一度生着が確認された後、原病の再発を除く何らかの原因で好中球数が3回連続して再度 $500 / \text{mm}^3$ 以下となり、G-CSF の投与等によっても回復がみられない状態とする。

6) 移植片対宿主病 (graft-versus-host disease : GVHD)

GVHD の診断は臨床症状および可能な限り病理組織学的診断に基づくものとする。なお、急性・慢性 GVHD はその臨床像で分類し、発症時期にはよらないものとする。

・急性 GVHD の STAGING

Stage	皮膚	肝	消化管
a)	皮疹(%)b)	総ビリルビン (mg/dl)	下痢(ml/day) c)
1	<25	2.0-2.9	500-1000 または持続する嘔気 d)
2	25-50	3.0-5.9	1000-1500
3	>50	6.0-14.9	>1500
4	全身性紅皮 症 (水疱形成)	≥ 15.0	高度の腹痛・出血 e) (腸閉塞)

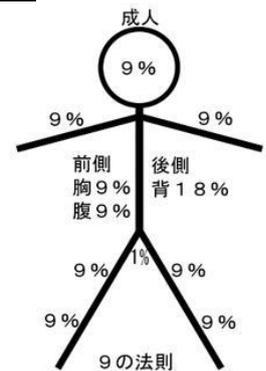
a) ビリルビン上昇、下痢、皮疹をひきおこす他の疾患が合併すると考えられる場合は stage を1つ落とし、診断名を明記する。複数の合併症が存在し、急性 GVHD の関与が低いと考えられる場合は主治医の判断で stage を2-3落としても良い。

b) 火傷における「9の法則」(成人)を適用する。

c) 3日間の平均下痢量

d) 胃・十二指腸の組織学的証明が必要。

e) 消化管 GVHD の stage4 は、3日間の平均下痢量 $>1500\text{ml}$ で、かつ、腹痛または出血を伴う場合を指し腸閉塞の有無は問わないこととする。



・急性 GVHD 重症度分類

Grade	皮膚 Stage	肝 Stage	消化管 Stage
I	1-2	0	0
II	3	Or 1	1
III	-	2-3	Or 2-4
IV	4	Or 4	-

注1) PS が極端に悪い場合(PS 4、または Karnofsky score $<30\%$)、臓器障害が stage 4 に達しなくとも gradeIVとする。GVHD 以外の病変が合併し、そのために全身状態が悪化する場合、判定は容易ではないが、急性 GVHD 関連病変による PS を対象とする。

注2) “or” は、各臓器障害の stage のうち、一つでも満たしていればその grade とするという意味である。

注3) “-”は、皮膚の場合、stage が 0、1、2、3 の範囲で何であっても構わないという意味で、例えば、肝障害が stage 2、3 ならば自動的に gradeIIIとなる。つまり皮膚障害の程度は grade IIIを規定しない。同様に消化管の場合は、障害の程度が何

であれ grade IVには関与せず、たとえ stage 4 でも皮膚または肝に stage 4 病変がない限り、grade IVとは判定されない。

- 慢性 GVHD の重症度・病型分類
慢性 GVHD については、以下に従い重症度と病型分類を行う。

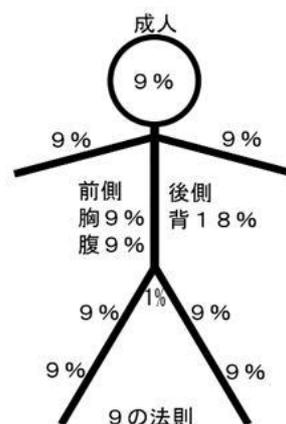
- 慢性 GVHD の重症度
臓器別スコア

		Score 1	Score 2	Score 3
全身状態	ECOG	1	2	3
	KPS	80~90 %	60~70 %	<60 %
皮膚 a)	病変の範囲	体表 <18 %	体表 19 ~ 50 %	体表 >50 %
	硬化性病変	and(-)	or(+) 表層	or(+) 深層
口腔	症状	Mild	Moderate	Severe
	食事摂取	ほぼ正常	やや制限	摂取不能に近い
眼球	乾燥症状	Mild	Moderate	Severe
	ADL	正常	部分的に支障	視力障害
肝	総ビリルビン, ALP, AST/ALT	<2×ULN	2-5×ULN	>5×ULN
肺	FEV1	60~79 %	40~59 %	<39 %
	LFS	3~5	6~9	10~12
関節、筋膜炎	可動域の制限	Mild	Moderate	拘縮
	ADL	正常	やや制限	強い制限

a) 火傷における「9の法則」(成人)を適用する。

- 慢性 GVHD の重症度分類

	障害臓器の数	各臓器(肺以外)の障害スコア	肺障害のスコア
Mild	1~2	≤ 1	0
	≥ 1	2	0
Moderate	≥ 3	≤ 1	0
	≥ 1	≤ 2	1
Severe	≥ 1	3	Any
	≥ 1	Any	≥ 2



7) PIR と ES

既報⁷⁾に従い、他に原因を特定しえない 38°C以上の発熱に加え、皮疹、下痢、黄疸 (T.Bil > 2.0mg/dl)、ベースラインから 10%以上の体重増加のいずれかがみられる場合において、生着日から 6 日以上前に発症したものを PIR、5 日以内に発症したものを ES とする。

8) HHV-6 脳炎

原則既報⁸⁾に従い、①中枢神経障害の存在、②髄液中の HHV-6 DNA が PCR 検査で陽性、③

中枢神経障害来す他の原因を認めない、の全てを基準を満たすものとするが、②は保険外の検査であるため、困難な場合は②を省いた臨臨床的診断でも可とする。

- (4) 研究対象者の研究参加予定期間
各研究対象者は同意の後、移植開始日(移植前処置開始日)から移植後2年の期間で参加する。
- (5) 症例登録
研究責任者又は研究分担者(以下、研究担当者)は、研究責任者が保管する対応表に必要な事項を記載する。研究担当者は、研究用IDを用いた症例登録書を、研究事務局に提出する。研究担当者は、適格性の確認を受け、研究対象者登録番号等が記載された登録確認書を受領する。

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
本研究では日常診療において試料・情報の提供を受ける研究であり、研究対象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ける観察研究であり、研究対象者の症状や治療経過に影響を与えない。
- (3) 利益及び不利益の総合的評価と不利益に対する対策
(1) (2) より本研究を実施することの意義があると考え。本研究においては、研究対象者に不利益は生じないため、特別な対策を講じる必要はないと考える。

6. 評価項目(エンドポイント)

- (1) 主要評価項目
移植後100日までのGrade III-IVの急性GVHD発症割合
(上記主要評価項目は、日本造血細胞移植学会のレジストリデータからの2報^{6,7}にて報告されているGrade III-IVの急性GVHDの発症率の範疇(6~17%と設定)に含まれるか否かで評価する。)
- (2) 副次的評価項目
 - 1) 移植後100日までの生着達成割合(好中球、血小板)
 - 2) 移植後100日・1年・2年の全急性GVHD・慢性GVHDの発症割合・重症度
 - 3) GVHDに対する全身ステロイドの投与、および治療反応性の有無
 - 4) 移植後100日・1年・2年の非再発死亡割合、再発割合、無病生存割合、全生存割合
 - 5) 生着までの血流感染症発症割合
 - 6) 生着までの最大口内炎Grade(CTCAE v4.0)
 - 7) PIRおよびESの発症割合
 - 8) HHV-6脳炎の発症割合
 - 9) 移植後1年・2年のGRFSに代表されるQOLを考慮された予後指標
 - 10) 移植後1年・2年時点での免疫抑制剤中止割合
 - 11) 前治療開始日から移植後100日までのGrade 4(CTCAE v4.0)以上の有害事象の発症状況

7. 個々の研究対象者における中止基準及び実施後の対応

- (1) 研究中止時の対応
研究担当者は、次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該研究対象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、中止後の研究対象者の治療については、研究対象者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

(2) 中止基準

- ① 研究対象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切と判断した場合

(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る医療を提供する。

8. 個々の研究対象者における検査結果の取扱い

該当なし。

9. 有害事象発生時の研究対象者への対応

該当なし。

10. 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、速やかに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。

11. 研究の変更、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) 研究対象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) 予定症例数又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、研究の中止又は中断を決定した時は、速やかに研究機関の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研究終了報告書を研究機関の長に提出する。

12. 研究実施期間

実施許可日～7年（登録締切日：実施許可日～5年）

13. 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

研究全体で65例、本院で30例

【設定根拠】

日本造血細胞移植学会のレジストリデータからの報告によると、臍帯血移植における day100 までの Grade III 以上の急性 GVHD の発症率は、骨髄破壊的移植前処置を用いた場合、Tac + MTX では 5.8%、Tac + MMF では 16.1%であり、⁶骨髄非破壊的移植前処置を用いた場合、カルシニューリン阻害薬 + MTX では 7.3%、カルシニューリン阻害薬 + MMF では 13.4%であった。⁷ 以上より、本研究の集団における Grade III 以上の急性 GVHD の発症率の閾値を 17%、期待値を 6%とし、二項分布のスコア検定を用いた正規近似にもとづく方法により、 α エラー 0.05（片側）で検出力 0.8 を達成するために必要な症例数は 59 例となる。10%程度の脱落、および本研究参加施設における実現可能性も考慮し、目標症例数を 65 例に設定した。

(2) 統計解析方法

1) 主要評価項目の解析

移植後 100 日までの grade III-IV の急性 GVHD に関して、閾値 20%、 α エラー 0.05（片側）、二項分布のスコア検定にて有効性を判定する。

2) 副次評価項目の解析

研究の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で、副次評価の解析を行う。副次評価項目の解析は探索的である。

3) 解析対象集団の定義

解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。集計・解析結果の表示において、以下に示す集団から除外される症例がある場合は、除外する理由とともに明記する。

- ・全登録例

登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録数」とする。

- ・全適格例

全登録例から、研究事務局の検討によって決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。担当医師・施設研究責任医師のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。

- ・不適格例

プロトコル治療の全部が施行されなかった患者、研究への参加の撤回をした患者を不適格例とする。

14. 研究対象者の人権に対する配慮

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）」及び「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。

15. 個人情報の取り扱い

研究実施に係る試料・情報は、誰のものか一見して判別できないよう、氏名・住所等をまったく別の管理番号（研究用ID）に置き換えたうえで管理する。

対応表は、研究責任者が厳重に保管するよう監督する。

また、研究責任者等が本研究で得られた情報を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。

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。

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等の改訂を行い、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、匿名加工情報又は非識別加工情報を作成する場合にはその旨を含む。）
- 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

17. 研究対象者の健康被害への対応と補償

本研究では、補償は準備しない。この点を研究対象者に説明し、理解を得ることとする。

18. 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られようとす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、11.(2)に準じて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) 研究に用いる情報等の管理状況

研究責任者は研究で利用された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）の保管について、20.(1)(2)に従っ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。

19. 研究対象者の費用負担

本研究で用いる医薬品及び実施する検査は日常診療内で行われるため、研究に参加することによる研究対象者の費用負担は発生しない。

20. 試料・情報等の保管及び廃棄の方法

(1) 試料・情報の授受の記録

共同研究機関及び既存試料・情報の提供のみを行う者と試料・情報の授受を行う場合は、試料・情報の授受の記録（提供先の研究機関の名称、提供先の研究機関の研究責任者の氏名、提供元の機関の名称等、提供元の機関の研究責任者の名称等、試料・情報の項目、試料・情報の取得の経緯等の記録）について、本研究計画書及び署名済み同意説明文書をもって記録の代用とし、(3)に従い保管する。

(2) 試料の保管及び廃棄の方法

該当せず。

(3) 情報等の保管及び廃棄の方法

研究責任者は、定められた保管方法に従って研究担当者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、北海道大学病院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（病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、実施計画書、同意説明文書、対応表、署名済み同意書、症例報告書等の控え、原資料、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録、他の研究機関との情報の授受の記録等を含む）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。

廃棄する際は、匿名化し個人情報の取り扱いに注意して行う。

(4) 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情報等は、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る可能性がある。その場合には、改めて研究計画書を作成又は変更し、必要に応じて審査委員会の承認及び、研究機関の長の許可を得る。

21. 研究に関する情報公開の方法及び研究結果の公表

研究責任者は、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN-CTR）に当該研究の概要をその実施に先立って登録し、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新する。研究を終了したときは、遅滞なく、当該研究の結果を登録する。また、結果を公表する際は、研究対象者等及びその関係者の人権又は研究担当者等及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で行う。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。

22. 研究資金及び利益相反

本研究は、北日本血液研究会の研究費で実施する。また、利益相反審査の取り扱いは、各施設の規定に従って実施する。北海道大学病院の研究担当者は、「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」の規定にしたがって、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。

本研究で知的所有権が発生した場合、その権利は研究者に帰属し、研究対象者には帰属しない。

23. 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】

北海道大学病院 血液内科 豊嶋 崇徳
e-mail : teshima@med.hokudai.ac.jp

【研究責任者】

北海道大学病院 血液内科 白鳥 聡一
e-mail : s.shiratori@med.hokudai.ac.jp

【研究事務局】

北海道大学病院 血液内科 白鳥 聡一
〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目
TEL : 011-706-7214 FAX : 011-706-7823
e-mail : s.shiratori@med.hokudai.ac.jp

【データマネジメント実施施設】

北海道大学病院 血液内科 後藤 秀樹
〒060-8638 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

【統計解析責任者】

北海道大学病院 血液内科 杉田 純一

【参加施設】

北海道大学病院 血液内科	白鳥 聡一
北榆会 札幌北榆病院 血液内科	重松 明男
市立旭川病院 血液内科	竹村 龍
市立函館病院 血液内科	伊東 慎市

【本院における実施体制】

<研究責任者>

北海道大学大学院医学研究院 内科系部門 内科学分野 血液内科学教室 白鳥 聡一

*研究分担者・協力者については様式 A-2 自主臨床研究分担者・協力者リスト」を参照

<連絡先>

血液内科	医局	011-706-7214
同	病棟	011-706-5795
同	外来	011-706-5756

<相談窓口>

〒060-8648 札幌市北区北 14 条西 5 丁目
北海道大学病院 血液内科 白鳥 聡一
TEL : 011-706-7214 (平日午前 9 時 00 分～午後 5 時 00 分)
TEL : 011-706-5795 (全ての時間帯)

24. 参考資料・文献リスト

- 1) 日本造血細胞移植データセンター／日本造血細胞移植学会：日本における造血細胞移植. 平成27年度 全国調査報告書. 2016.
- 2) Terakura S, Kuwatsuka Y, Yamasaki S, et al. GvHD prophylaxis after single-unit reduced intensity conditioning cord blood transplantation in adults with acute leukemia. *Bone Marrow Transplant* 52:1261-1267, 2017.
- 3) Terakura S, Wake A, Inamoto Y, et al. Exploratory research for optimal GvHD prophylaxis after single unit CBT in adults: short-term methotrexate reduced the incidence of severe GvHD more than mycophenolate mofetil. *Bone Marrow Transplant* 52:423-430, 2017.
- 4) Saito B, Hattori N, Yamamoto K, et al. Umbilical cord blood transplantation for adults using tacrolimus with two-day very-short-term methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis. *Leuk Res* 47:161-165, 2016.
- 5) Narimatsu H, Terakura S, Matsuo K, et al. Short-term methotrexate could reduce early immune reactions and improve outcomes in umbilical cord blood transplantation for adults. *Bone Marrow Transplant* 39:31-39, 2007.
- 6) Armand P, Kim HT, Logan BR, et al. Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 123:3664-3671, 2014.
- 7) Kishi Y, Kami M, Miyakoshi S, et al. Early immune reaction after reduced-intensity cord-blood transplantation for adult patients. *Transplantation* 80:34-40, 2005.
- 8) Ogata M, Oshima K, Ikebe T, et al. Clinical characteristics and outcome of human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 52:1563-1570, 2017.