

ご出席に際して：

1. 発表時間は討論時間を含みますので配慮して下さい。
2. 受付で記帳及びスライドの登録をお願いします。スライドは準備の都合上受付時にお出し下さい。
3. 会場の座席は指定しませんので順につめて着席して下さい。
4. プロジェクターは1台です。
5. ご発言にはマイクを使用して下さい。
6. 駐車場はありませんので、車での来場はご遠慮下さい。
7. 印刷物は100部をご用意下さい。表紙の右肩に演題番号を口で囲んで示して下さい。

事務局連絡先：

「特発性造血障害に関する研究班」事務局

昭和大学藤が丘病院 内科血液 (〒227-8501 横浜市青葉区藤が丘1-30)

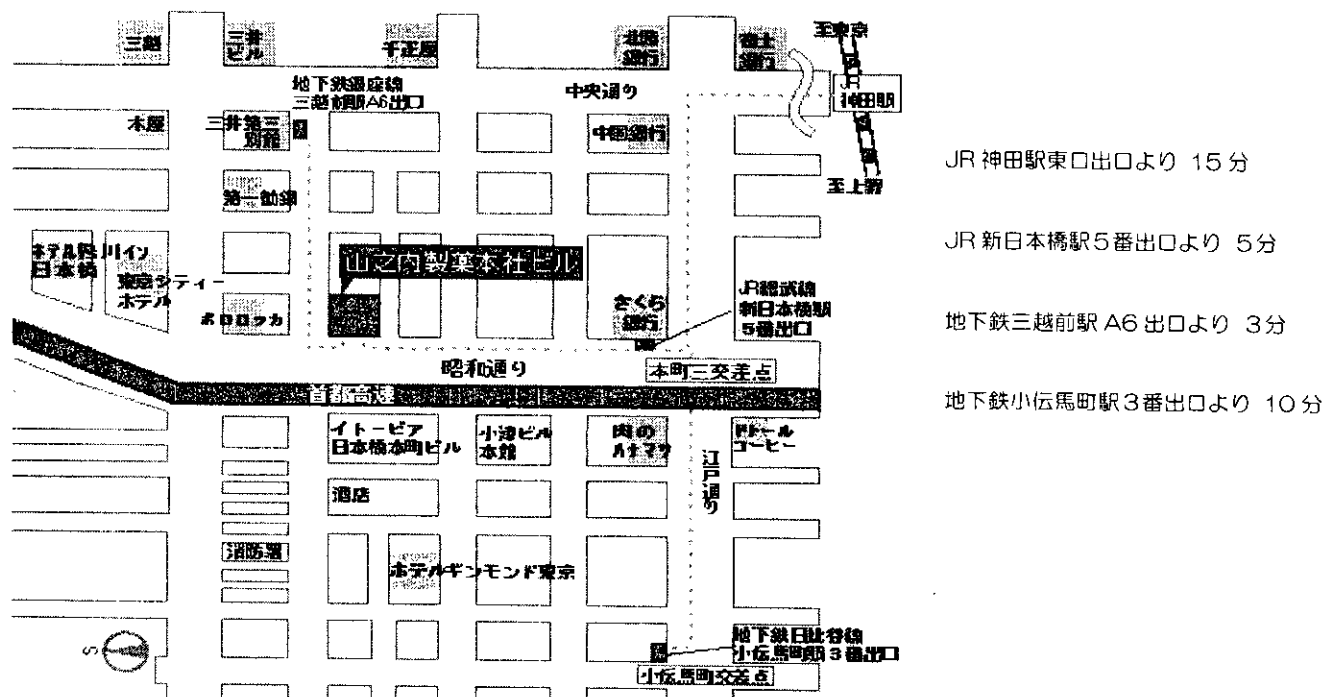
Tel: 045-971-1151 (内線 6336 小峰光博、内線 6289 新倉春男)

Fax: 045-973-8833

E-mail: omine@med.showa-u.ac.jp (小峰光博) niikura@med.showa-u.ac.jp (新倉春男)

会場の御案内：

- 場所： 山之内製薬株式会社 本社2階ホール  
(中央区日本橋本町2-3-11)
- 連絡先： Tel: 03-3244-3000 (代表)



- JR 神田駅東口出口より 15分
- JR 新日本橋駅5番出口より 5分
- 地下鉄三越前駅 A6 出口より 3分
- 地下鉄小伝馬町駅3番出口より 10分

その他の御案内：

- \* 受付入口ドアの正面に手荷物置き場の部屋をご用意しております。御利用下さい(貴重品を除く)。
- \* 会場内後部にドリンクサービスコーナーがございます。随時お飲物を提供しておりますので御自由に御利用下さい。(コーヒー・紅茶・緑茶・キャンディー)
- \* 公衆電話は1Fの正面玄関脇にあります。

厚生科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業

特発性造血障害に関する研究班

(班長 小峰光博)

および

骨髄異形成症候群に対する新規治療法の開発に関する研究班

(班長 平井久丸)

平成 13 年度  
第 2 回 合同班会議総会

山之内製薬株式会社 本社 2 階ホール

< 関連会議予定 >

- ◆ 平成 14 年 1 月 24 日 (木) 午後 6 : 00 ~ 8 : 00 班員会議  
山之内製薬(株) 本社 8 階会議室  
(※ 御出席いただく分担研究者の先生方には別途御案内を申し上げます)
- ◆ 平成 14 年 1 月 25 日 (金) 午前 9 : 00 ~ 午後 4 : 50 合同班会議総会  
山之内製薬(株) 本社 2 階ホール  
(※ 昼食を準備いたします)

会場の御案内 : 山之内製薬株式会社 本社(中央区日本橋本町 2-3-11)  
連絡先 : Tel:03-3244-3000 (代表)

## プログラム

- |                       |              |           |
|-----------------------|--------------|-----------|
| 1. 開会の辞 (5分)          | 【9:00 ~9:05】 | 小峰 光博     |
| 2. 厚生労働省挨拶 (10分) (予定) | 【9:05 ~9:15】 | 健康局 疾病対策課 |
| 3. 班長報告 (15分)         | 【9:15 ~9:30】 | 小峰 光博     |

---

**再生不良性貧血 (1)** 【9:30 ~10:10】 (座長) 浦部晶夫

- |   |             |                  |            |       |
|---|-------------|------------------|------------|-------|
| 4. 再生不良性貧血領域のまとめ (10分)                        | NTT 関東病院・血内 | 浦部晶夫             |            |       |
| 5. 小児再生不良性貧血の治療成績：プロトコール研究登録症例と非登録症例の比較 (10分) | 名古屋大 成長発達医学 | ○小島 勢二           | 東邦大学 第1小児科 | 小原 明  |
|   | 京都大 発達小児科学  | 中畑 龍俊            | 東邦大学 第1小児科 | 月本 一郎 |
| 6. 再生不良性貧血における染色体不安定性の解析 (10分)                | 埼玉医大・血内     | 別所正美、○矢ヶ崎史治、松田 晃 |            |       |

---

**再生不良性貧血 (2)** 【10:10 ~10:50】 (座長) 浅野茂隆

- |   |         |                              |
|---|---------|------------------------------|
| 7. 難治性貧血に合併したNK/T細胞性顆粒リンパ球増多症 (10分)         | 群馬大・輸血部 | ○唐沢正光、三井健揮、横濱章彦              |
|   | 群馬大・3内  | 塚本憲史、野島美久                    |
| 8. TNF- $\alpha$ による赤血球造血抑制機構の解析 (10分)      | 北海道大・2内 | ○澤田賢一、肖 衛国、西尾 充史、垂水 隆志、小池 隆夫 |
| 9. ファンコニ貧血(FA)遺伝子FANCAの患者由来の変異とその機能解析 (10分) | 東京大・医科研 | 浅野茂隆、○山下孝之                   |

---

**溶血性貧血 (1)** 【10:50 ~11:30】 (座長) 金倉 譲

- |   |              |                                 |             |       |
|---|--------------|---------------------------------|-------------|-------|
| 10. 自己免疫性溶血性貧血の主要自己抗原Rhポリペプチドの発現制御機構に関する検討 (10分)    | 自治医大・法医人類遺伝  | 梶井英治、○亀崎豊実、熊田真樹、小山田 隆、奥田 浩、岩本禎彦 |             |       |
|   | 昭和大藤が丘病院・内血  | 小峰光博                            |             |       |
| 11. 最終総括 共同研究 発作性夜間血色素尿症患者における臨床病歴と自然歴の日米比較調査 (10分) | 大阪大・血液・腫瘍内   | 金倉 譲、○西村純一                      | 大阪大・微研・免疫不全 | 木下タロウ |
|   | 近畿大・3内       | 金丸昭久                            |             |       |
|   | 昭和大藤が丘病院・内血  | 小峰光博                            |             |       |
| 12. PNH細胞のクローナルな拡大メカニズム (10分)                       | 大阪大・微研・免疫不全  | 木下タロウ、泉井朋久、桑山真輝、西村純一、待井隆志、金倉 譲  |             |       |
|   | 大阪府・成人病センター研 | ○井上徳光                           |             |       |

---

**溶血性貧血 (2)** 【10:30 ~11:55】 (座長) 小澤敬也

- |   |             |                           |
|---|-------------|---------------------------|
| 13. 骨髄不全患者における微小PNH細胞の臨床的意義：多施設共同研究 (10分)                 | 金沢大・細胞移植    | ○中尾真二、王 紅波、中条達也           |
|   | 昭和大藤が丘病院・内血 | 小峰光博                      |
| 14. PNH患者のCD59 <sup>-</sup> 顆粒球に特異的に発現する遺伝子のスクリーニング (10分) | 近畿大・3内      | 金丸昭久、○嶋田高広、松田光広、辰巳陽一、前田裕弘 |

# 昼 食

(45 分間)

(11 : 55 ~ 12 : 40)

## MDS に対する新規治療法の開発に関する研究班

【12:40 ~14:05】

(座長) 平井久丸

15. 班長総括報告 (10 分) 東京大・血液・腫瘍内 平井久丸
16. 骨髄異形成症候群患者末梢血および骨髄における T 細胞のレパトア解析 (10 分)  
東京女子医大・血内 ○寺村正尚、岩部弘治、石山みどり、風間啓至、溝口秀昭
17. 治療関連 MDS/leukemia における遺伝的背景と遺伝子変異 (10 分)  
名古屋大・難治感染症 ○直江知樹、岩井雅則、清井 仁
18. 白血病関連転写制御因子 TEL の赤芽球分化に果たす役割 (10 分)  
獨協医大・血内 ○三谷絹子、和賀一雄
19. MDS にみとめられる t(1;7)(q10;p10)転座のゲノム解析 (10 分)  
東京大・血液・腫瘍内 平井久丸、○小川誠司
20. MDS における転写因子異常の網羅的解析 (5 分)  
東京大・血液・腫瘍内 平井久丸、○小川誠司
21. ゲノミクス技術を用いた骨髄異形成症候群の病態解明 (10 分)  
自治医大・ゲノム機能研究部 ○間野博行 自治医大・血液学 小澤敬也  
NTT 関東病院・血内 白杵憲祐、浦部晶夫 東京女子医大・血内 寺村正尚、溝口秀昭

## 不応性貧血 (1)

【14:05 ~14:45】

(座長) 内山 卓

22. 不応性貧血領域のまとめ (10 分)  
京都大・血液病態学 内山 卓
23. 骨髄異形成症候群の新規登録の進捗状況 (II) (10 分)  
京都大・臨床病態検査 ○通山 薫  
京都大・血液病態学 内山 卓、石川隆之
24. 造血器悪性腫瘍に対する骨髄非破壊的造血幹細胞移植の試み (10 分)  
九州大・1内 原田実根、下田和哉、権藤久司  
岡山大・2内 ○池田和真、増田浩三、品川克至、小島研介、石丸文彦、谷本光音

# コ-ヒ-フ・レイク

(15 分間)

(14 : 45 ~ 15 : 00)

## 不応性貧血 (2)

【15:00 ~15:25】

(座長) 中畑龍俊

25. 日本における小児期発症造血障害疾患 (1994-2001 年) (10 分)  
東邦大・第一小児 月本一郎、○小原 明  
名古屋大・成長発達医学 小島勢二
26. わが国における小児 MDS の臨床統計と診断における問題点 (10 分)  
京都大・発達小児科学 ○中畑龍俊  
東京大・医科研 眞部 淳

## 骨髄線維症ほか

【15:25 ~16:05】

(座長)仁保喜之

## 27. 骨髄線維症領域のまとめ (10分)

国家公務員共済組合連合会 千早病院 仁保喜之

## 28. 急性巨核芽球性白血病(M7)、本態性血小板血症(ET)、骨髄異形成症候群(MDS)における巨核球増多の機序 (10分)

札幌医大・4内

新津洋司郎、○松永卓也

## 29. TPAによるU937の単球分化におけるPI3-K/Akt1経路の役割 (10分)

岩手医大・3内

石田陽治、○槍澤大樹、村井一範、伊藤薫樹、小野菜子

## 分子病態

【16:05 ~16:45】

(座長)朝長万左男

30. 骨髄異形成症候群患者骨髄BFU-EでのFKLF/FKLF-2と $\gamma$ globin遺伝子発現の相関 (10分)

名古屋大・保健学科

村手 隆

名古屋大・1内

○青木恵津子、浅野治彦、木下朝博、齋藤英彦

## 31. 骨髄異形成症候群における抗アポトーシス分子Survivinの発現解析 (10分)

福井医大・1内

上田 孝典、○吉田 明、今村 信

## 32. 骨髄異形成症候群におけるIL-12のin vitro処理による微小残存病変除去に関する検討 (10分)

愛知県がんセンター

大野竜三

浜松医大・3内

○大西一功、潘 慷、佐原直日、重野一幸、藤澤紳哉、竹下 香、内藤健助

## 33. 閉会の辞 (5分)

【16:45 ~16:50】小峰 光博

## ご出席に際して

- ◆ プログラムに示す時間は発表時間(分)です。討論時間は1題約3分の目安です。
- ◆ 受付で記帳をお願いします。
- ◆ 会場の座席は指定しませんので順につめて着席して下さい。
- ◆ プロジェクターは1台です。OHPも使用できます。
- ◆ ご発言には予めマイクの近くにお立ち下さい。
- ◆ 駐車場はありませんので、車でのご来場はご遠慮下さい。
- ◆ 印刷物は100部をご用意下さい。表紙の右肩に演題番号を口で囲んで示して下さい。

## お問い合わせ先

「特発性造血障害に関する研究班」事務局

☎:045-971-1151(内線6336) Fax:045-973-8833

E-mail:omine@med.showa-u.ac.jp

〒227-8501 横浜市青葉区藤が丘1-30 昭和大学藤が丘病院 内科血液

## 会場までの交通御案内

JRでお越しの際は...

JR「神田駅」東口より徒歩15分 「新日本橋駅」南出口より徒歩5分

地下鉄でお越しの際は...

「三越前」A6出口より徒歩5分 「小伝馬町駅」より徒歩10分 「人形町駅」より徒歩12分

## その他会場内の御案内:

- \* 受付入口ドアの正面に手荷物置き場の部屋をご用意いたしております。御利用下さい(貴重品を除く)。
- \* 会場内後部にドリンクサービスコーナーがございます。随時お飲物を提供しておりますので御自由に御利用下さい。(コーヒー・紅茶・緑茶・キャンディー)
- \* 公衆電話は1Fの正面玄関脇にあります。

原発性慢性骨髄線維症登録用紙  
(平成 13 年 新規登録および過去の移植症例の調査)

FAX: 092-642-5247 九州大学 第一内科 下田 和哉 宛  
登録番号 \_\_\_\_\_

施設名: 記載者名:  
電話番号: FAX 番号  
E-mail address:

平成 13 年 1 月 1 日以降新たに診断された 過去に、骨髄線維症に対し、造血幹細胞移植  
原発性骨髄線維症症例がございますか？ をされた症例はありますか？

新たに原発性骨髄線維症  
と診断した症例

造血幹細胞移植をした症例

あり、 なし

あり、 なし

「あり」の場合、下記および別紙の調査用  
紙にご記入お願いいたします。

「あり」の場合、下記にご記入お願いいたし  
ます。

患者名:

患者名:

患者番号 (貴院での):

患者番号 (貴院での):

生年月日: 明・大・昭・平 年 月 日

生年月日: 明・大・昭・平 年 月 日

性別: 男・女、年齢: 歳

性別: 男・女、年齢: 歳

出身地: 都道府県

出身地: 都道府県

診断日: 平成 13 年 月 日

診断日: 昭和、平成 年 月 日

推定発症時期: 年 月 日

推定発症時期: 昭和、平成 年 月 日

移植時期: 昭和、平成 年 月 日

移植 regimen:

幹細胞の種類: 血縁、非血縁

: BM, PBSC, Cord Blood, CD34

HLA 適合度: full match, 1locus mismatch,

2 locus mismatch, haplo identical

GVHD の予防:

GVHD の発症: あり(Grade ), なし

生着日: day ( 年 月 日)

経過: 生、 死

(平成 年 月 日)

死因:

治療効果: 骨髄で fibrosis が

消失した、しなかった、評価不能

(昭和、平成 年 月 日)

日本血液学会認定研修施設

血液疾患担当医 殿

原発性慢性骨髄線維症の全国調査について（お願い）

拝啓

厳しい夏もようやく過ぎゆき、新秋の涼が心地よい季節の到来となりました。先生におかれましては益々御清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、平成 9 年に厚生省特定疾患 血液系疾患調査研究班（班長：溝口秀昭教授）特発性造血障害分科会では、骨髄線維症の日本における実態を把握するための調査を行い（Annual review 血液 2000 などに発表）、その後引き続き平成 11 年度より第 2 次調査を開始いたしております。平成 11 年度は全国で 35 例、平成 12 年度は 25 例の新規症例の登録をいただきました。2001 年度も引き続いて症例の登録をいただきたいと存じます。2001 年 1 月以降に新たに診断された原発性慢性骨髄線維症症例がございましたら、別紙にご記載の上、ご登録をお願いします。また、一昨年、昨年度ご登録いただきました症例の現在の状態につきましてもご報告をお願いいたします。個人プライバシーの問題などありますので、患者の名前は、full name でなくイニシャルでも結構です。2 例以上の場合は、誠に申し訳ありませんが、用紙をコピーして記載および返送お願い致します。

なお、平成 13 年分新規登録症例および昨年度までの登録例の調査用紙は、平成 13 年 10 月 26 日までに FAX あるいは同封の封書で返送下さいますようお願い申し上げます。また、症例がない施設におかれても、ご返送いただきますようお願い申し上げます。

また、原発性慢性骨髄線維症の治療に関しては、造血幹細胞移植が有効であることが報告されています。そこで、本邦での症例を集積し、予後因子等に関し全国調査をさせていただきますと考えています。過去に原発性慢性骨髄線維症症例に対し、造血幹細胞移植をした症例がございましたら、今回同時にご登録をお願いします。

お忙しい折、誠に恐縮ですが、何卒ご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

敬具

平成 13 年 9 月 20 日

厚生科学研究 特発性造血障害に関する研究班 班長  
昭和大学藤が丘病院内科血液 教授 小峰光博  
国家公務員等共済組合連合会 千早病院 院長 仁保喜之  
実務担当 九州大学第一内科 下田和哉

連絡先

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1 九州大学 第一内科 下田和哉

TEL: 092-642-5230

FAX: 092-642-5247

E-mail: kshimoda@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp

原発性慢性骨髄線維症 調査用紙  
(平成 13 年 新規症例分)

登録番号 \_\_\_\_\_

FAX: 092-642-5247

九州大学 第一内科 下田 和哉

施設名:

記載者名:

記載日: 平成 年 月 日

患者名: 患者番号 (貴院での)

初発症状: なし、あり (内容;

合併症: なし、あり (内容;

家族集積性: なし、あり (内容;

診断根拠: 骨髄生検 +、- dry tap +、- 白赤芽球症 +、- 脾腫 +、-

骨髄 MRI +、- 骨髄シンチ +、- CT +、- エコー +、-

検査所見 (診断時):

RBC x10<sup>4</sup>/μl, Hb g/dl, Ht %, Ret %, Plt x10<sup>4</sup>/μl  
WBC /μl, (Blast %, Promyelo %, Myelo %, Meta %, St %, Seg %, Mono %, Lym %, Eos %, Baso %, Other %, Erythroblast /100W)

血液細胞染色体分析: (骨髄、末梢血)

Flowcytometry: (骨髄、末梢血)

LDH U/L, AST U/L, ALT U/L, Tbil mg/dl,  
BUN mg/dl, Creat mg/dl, UA mg/dl, T Chol mg/dl,  
TProt g/dl, Alb g/dl, CRP mg/dl

骨髄線維症に対する治療: なし、あり (内容;

経過: 生、死 (平成 年 月 日) 死因:

最近の病態 平成 年 月 日

Hb g/dl, WBC /μl, Blast %, Plt x10<sup>4</sup>/μl

その他:



原発性慢性骨髄線維症調査用紙  
(平成11,12年度 既登録症例分)

FAX: 092-642-5247

下田 和哉

No. \_\_\_\_\_

施設名:

記載者名:

電話番号:

FAX:

Eメールアドレス:

記載日: \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日

患者名: \_\_\_\_\_ 患者番号(貴院での): \_\_\_\_\_

年齢: \_\_\_\_\_ 歳 生年月日 \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日

性別 男、女

現在の状況: \_\_\_\_\_ 生、死 (死亡日: \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日)

死因:

治療:

生存の場合:

現在の症状: なし、 有り (内容:

合併症: なし、 有り (内容:

検査所見: (平成 12年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日)

RBC \_\_\_\_\_ x10<sup>4</sup>/μl, Hb \_\_\_\_\_ g/dl, Ht \_\_\_\_\_ %, Ret \_\_\_\_\_ %, Plt \_\_\_\_\_ x10<sup>4</sup>/μl,

WBC \_\_\_\_\_ /μl (Blast \_\_\_\_\_ %, Promyelo \_\_\_\_\_ %, Myelo \_\_\_\_\_ %, St \_\_\_\_\_ %,

Seg \_\_\_\_\_ %, Mono \_\_\_\_\_ %, Lym \_\_\_\_\_ %, Eos \_\_\_\_\_ %, Baso \_\_\_\_\_ %,

Other \_\_\_\_\_ %, erythroblast \_\_\_\_\_ /100W)

LDH \_\_\_\_\_ U/L, AST \_\_\_\_\_ U/L, ALT \_\_\_\_\_ U/L, BUN \_\_\_\_\_ mg/dl,

Creat \_\_\_\_\_ mg/dl, UA \_\_\_\_\_ mg/dl, CRP \_\_\_\_\_ mg/dl

その他:

今までの治療: なし、 あり (内容:

厚生科学研究「特発性造血障害に関する研究」班より  
多施設共同研究「低リスク骨髓異形成症候群に対する  
シクロスポリン療法の有効性に関する研究」  
臨床試験実施計画書のご案内

分担研究者・研究協力者 各位

拝復

先生方におかれましてはますますご清栄のこととお喜び申し上げます。さて当班にて、かねてより上記の治療研究の実施・計画書作成につきまして議論を重ねてまいりましたが、先日の日本血液学会会期中に行われました拡大班員会議の場におきまして、本計画書の最終承認が得られました。その後ノバルティス社と京都大学の間で無償薬剤提供（製剤名 ネオーラル）の契約締結に時間を要したため、正式なご報告が遅れましたことを申し上げます。症例記入用紙はまだ製本途上ですので、出来上がり次第各施設に郵送いたしますが、もうしばらくお待ち下さい。お送りした計画書の各用紙は適宜コピーしてお使いいただくか、通山までお申し付け下されば、E-mail にて添付文書の形で送信いたします。

なお本研究を遂行するためには、臨床試験としての承認、ヒト遺伝子解析研究としての承認の双方を、各施設における倫理委員会の場で得る必要がありますので、ご承知おき下さい。

敬具

平成13年6月14日

特発性造血障害に関する研究班

研究代表者 昭和大学藤が丘病院内科血液 小峰光博

研究実施責任者 京都大学医学研究科血液病態学 内山 卓

研究事務局 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

京都大学医学研究科 血液病態学（第一内科）

TEL: 075-751-3150 FAX: 075-751-3201

担当：通山 薫（検査部） e-mail: ktohyama@kuhp.kyoto-u.ac.jp

石川隆之（第一内科） tishi@kuhp.kyoto-u.ac.jp

低リスク骨髄異形成症候群に対するシクロスポリン療法の有効性に関する研究

目次

臨床試験実施計画書

研究代表者 厚生科学研究 特発性造血障害に関する研究班・班長
昭和大学藤が丘病院 内科血液 小峰光博
研究実施責任者 京都大学医学研究科 血液病態学 内山 卓
研究事務局 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
京都大学医学研究科 血液病態学（第1内科）
TEL: 075-751-3150
FAX: 075-751-3201
担当: 通山 薫（検査部）
石川藤之（第1内科）

2000年11月 8日初版作成
2000年12月 5日一部改訂
2000年12月21日一部改訂
2000年12月24日一部改訂
2000年12月27日一部改訂
2001年 1月 5日一部改訂
2001年 1月17日一部改訂
2001年 1月22日一部改訂
2001年 4月16日一部改訂

1. 背景 1
2. 目的 2
3. 対象 2
4. 本治療研究ならびに基礎的研究への参加の同意の取得 2
5. 研究方法 3
6. 症例の登録方法 5
7. 観察・検査項目 5
8. 評価 7
9. 解析方法 9
10. 必要な対象者数と研究期間 9
11. 安全性中間評価、計画書の変更、研究の中止に関する規定 10
12. 結果の発表および出版 10
13. 研究組織、実施責任者、事務局、緊急連絡先、試験統計家、独立データモニタリング委員 11
14. 参考文献 12
15. 登録と検査の流れ 13
16. 厚生省特発性造血障害調査研究班による不応性貧血（骨髄異形成症候群）の診断基準 14
17. International Prognostic Scoring System 15
18. Performance Status Scales/Scores 15
19. シクロスポリンの薬物相互作用 16
20. シクロスポリンの使用上の注意に記載のある副作用 17
21. 患者登録表 18
22. 患者登録確認書 19
23. HUMARA 法によるクロナリテア解析依頼書 20
24. IEA 検査依頼書 21
25. T細胞レプター-β/αTα解析依頼書 22
26. FNH 顆粒球の検査依頼書 23

1. 背景

骨髄異形成症候群（MDS）のうち、refractory anemia (RA) および refractory anemia with ringed sideroblast (RA-RS) は一般的には白血球化の頻度は低い。吉田、小熊らによれば、これらの群の4年白血球移行率は10%前後であるものの、4年生存率は60%に至らず、造血機能低下そのものが生存に深刻な影響を与えていると報告している。1997年にInternational MDS Risk Analysis Workshopが FAB分類でMDSと診断される患者において、年齢の年率比率のみでなく、染色体異常等のサブグループを盛り込むことで、白血球化の危険度別に4つのカテゴリーに分類でき、生存期間ともよく相関すると報告したが、その報告においても、白血球化の危険度が比較的低い low risk, intermediate-risk 群の25%白血球移行期間はそれぞれ9.4年、3.3年であるのに対し、生存期間の中央値は5.7年、3.5年と短く、これらの群における非白血球化死亡の多さを示している。

白血球化のリスクの低い MDS 患者に造血機能を回復させることは、生命予後の改善のみでなく、輸血依存や感染性からの解放により QOL の改善にもつながる。従来各群の治療が試みられてきたが、造血幹細胞移植、特に非造血系幹細胞移植、G-CSF の併用は大半の患者に白血球化の増加をもたらした。約40%の患者に貧血の改善をもたらすことされる。一方、本治療法の課題点として、赤血球の回復は期待できないこと、時に白血球の増加が見られること、効果を維持するために長期間の継続投与が必要なこと、高頻度の医療費を要することといった事が挙げられ、より有効かつ安全で、継続投与が可能な薬剤による治療が求められている。

近年 MDS における白血球減少の機序の一つに、再生不良性貧血と同様の Tリンパ球を介した免疫学的機序が提唱されている。MDS の白血球減少に対する ATG や、シクロスポリンの有効性の報告等はこの仮説を支持する。シクロスポリンは造血幹細胞移植を含む臓器移植や一部の自己免疫性疾患、さらには同じく白血球減少を主徴とする再生不良性貧血に広く用いられ、至適な使用法、副作用の種類ならびに発現頻度も知られている。シエロの Jurasova らは主に輸血依存性の17名の MDS、RA 患者に5-6mg/kg/day の用量でシクロスポリンを継続投与し、14名（82%）に白血球増加効果を示し、うち12名は造血機能からの解放を伴ったと報告している。効果の発現は比較的時間的かつ速く、13名においては投与開始後3ヶ月以内に効果が見られている。イタリヤの Catalano らは骨髄異形成症の MDS、RA 患者9名を対象に1.5mg/kg/day とより少量のシクロスポリン投与を行い、8名において白血球増加効果を得たと報告し、効果発現までに要した期間は全例3ヶ月以内であった。注目すべきことに、いずれの報告においても最も危惧される白血球化は報告されていない。2000年の若年血液学会において、ATG もしくはシクロスポリンの投与を受けた RA、RA-RS、RAEB 患者82名の retrospective な解析で、治療反応率と生存率の生存率および白血球移行率に大きな差（4年生存率で95%と33%）が見られること、反応を予測する因子として、若年者、発症早期、HLA DRB1 15を有することから報告された。本症候群の予後は同様の病型患者の historical control と大差ないことから、免疫抑制療法本症候群においても白血球化を促進させる危険性は高くないと推測される。いずれにせよ、その有効性の評価には prospective な検討が必要である。

本臨床試験参加施設におけるアンケート調査においても、シクロスポリン単剤投与27例中16例（59%）に白血球増加反応が見られた（効果判定には International Working Group による Hematologic Improvement の基準を参考にした）。反応ありと判定されたのは投与開始後2～10ヶ月で、16例中14例は3ヶ月以内に判定された。なお27例の中で投与後 RAEB-t への移行、急性骨髄性白血病への移行が各1例ずつ見られた。

以上の背景のもと、シクロスポリンによる免疫抑制療法の有効性、安全性を共通のプロトコルのもと多施設共同臨床試験を確立するため、両共同研究を共同した（治療研究）、さらに本薬物の作用機序および薬物感受性に関する遺伝子学的解析を含めた検討を

行う（シクロスポリンの作用機序および薬物感受性に関する基礎的研究）。

2. 目的

低リスク MDS 患者を対象に、シクロスポリン療法による白血球回復効果の検証をおこなう。あわせて効果の持続性、本治療の耐容性、有害反応の有無を検討する（治療研究）。さらに本薬物の作用機序および薬物感受性に関する遺伝子学的解析を含めた検討を行う（シクロスポリンの作用機序および薬物感受性に関する基礎的研究）。

3. 対象

3-1 選択基準

- 1 厚生省特発性造血障害調査研究班による MDS 診断基準（附2）に合致するもの
2 診断確定後1年以内で、登録時 International prognostic scoring system (IPSS) (附3)で Low もしくは Int-1 のカテゴリーに合致するもの
3 診断確定には少なくとも3ヶ月間の経過観察が必要
4 18歳以上70歳以下で病状告知を受け、本研究の参加につき文書で同意を得たもの
5 IPSS 1以上で、6ヶ月以上の生存が期待できるもの
6 以下のPS スコアを参照

3-2 除外基準

- 次のいずれかに該当する症例は除外する。
1 登録時に以下に示すいずれかの主要臓器障害が見られたもの
a) 血清クレアチニン > 1.3mg/dl (男性)、> 1.0mg/dl (女性)
b) 血清ビリルビン > 2.0mg/dl
c) AST (GPT) > 4x(施設の正常上限)
d) Hb 持続的かつまたは HCV 抗体陽性
e) 血液非投与下で PaO2 < 70mmHg
f) 臨床的にうつ病・心不全と診断されるか、心筋梗塞の既往を有する。
g) 前症物血腫傾向の活動性感染症を有する。
h) 中枢神経疾患、四肢麻痺、精神疾患の既往を有する。
i) 妊娠中および妊娠の可能性（意思）のある女性。
j) 投与中の女性。
k) 既往を含め、MDS 以外の悪性疾患を有する。
l) 放射線治療、抗腫瘍化学療法との既往がある。
m) シクロスポリンもしくは ATG 投与歴がある。
n) 登録前1ヶ月以内に G-CSF、エリスロポエチン、造血分化ステロイド、副腎皮質ステロイド、他の治療薬による治療を有する。

4. 本治療研究ならびに基礎的研究への参加の同意の取得

4-1 施設内審査委員会

最終試験実施計画書およびその後の改訂事項は、各施設の施設内審査委員会（倫理委員会またはそれに相当するもの）が審査する。試験期間中に用いられる case report form は必ず同意書についても、施設内審査委員会に提出し、審査および承認を受ける。

4-2 患者の同意

担当医師は本研究の開始にあたって、下記の内容につき口頭で説明する。説明・同意文書は説明の前、または説明時に患者本人に手渡す。

- ①提案する治療は臨床研究であること、本研究の目的、予想される利益及び副作用、この治療による健康被害に対する治療および補償について
  - ②従来の治療法の有無とその内容
  - ③参加の同意が得られなくても不利益を受けないこと
  - ④同意した後随時これを撤回できること
  - ⑤プライバシーは守られること
- 患者本人が本研究の参加に同意した場合は、添付同意書に自署による署名を得る。患者が未成年の場合は患者と法定代理人の双方より同意と自署による署名を得る。
- 4.3 プライバシーに関する内容  
担当医師は、プライバシー保護が保証されるという患者の権利の原則を確認し、擁護する。  
本研究を通じてすべてのデータは患者のイニシャルと認識番号のみ識別される。

5. 研究方法

5.1 試験デザイン

1オプンスタディ

3FAXによる中央登録方式

5.2 薬剤の供給および投与方法

試験期間（32 週間）のシクロスポリンの供給は事務局が適格と評価した後に事務局より各施設担当医になされる。  
試験期間以降の追加供給は行わない。  
シクロスポリン初期投与量は 1 日量で 4mg/kg とし、2 回分経口投与方法とする。ネオールカプセルを用いるため、体重あたりの用量はカプセル中の含量により若干の増減を認める。またやむを得ない場合には若干の平均等投与も認める。  
投与 1、2 週後にシクロスポリン投与前の血中濃度（トランプ値）を測定し、全血を用いた測定値で 150-200ng/ml を目標に投与量を調節する。以後は 24 週後まで 4 週間ごとに血中濃度を測定し、目標血中濃度の維持の確認を行う。  
ただし、血清クレアチニン値の上昇等のため、担当医師が目標血中濃度の維持が困難と判断した際には、50%以下で投与量を減量しても良い（トランプ値では 100ng/ml 前後まで下げてもよい）。  
投与開始より 24 週間後の初回効果判定日まで毎日投与する。効果判定により無効とされた例ではその時点でシクロスポリン投与を減量期間をおかず速やかに中止する。効果判定で initial response 以上の改善が認められた例では、32 週後の第 2 回効果判定日まで投与を継続する。それ以降の薬剤供給はなされない。  
目標血中濃度に基づき薬剤投与量の変更の結果、薬剤の不足が予測される場合には、あらかじめ事務局に連絡する。また投与が中断した際にはすみやかに事務局宛に返却する。

5.3 目標血中濃度、初回投与量、効果判定時期の設定根拠

シクロスポリンの効果と副作用発現はその血中濃度と相関するが、内服薬の吸収には個人差が大きく、内服直前の血中濃度（トランプ値）のモニタリングが必要である。一般的には本薬剤の有効血中濃度トランプ値は 150-400ng/ml、この濃度を得るための投与量は 1-2mg/kg/day と報告されている。本研究は主に外来治療となること、対象患者として潜在的な肝腎機能障害を有する高齢者の割合が高いと予想されること、さらに広域のアンケート調査において 2-6mg/kg/day の投与量においてもクレアチ

ニン上昇を 4/27 例に認めたことから、安全性に考慮して目標血中濃度トランプ値を 150-200ng/ml、初期投与量を 4mg/kg/day とした<sup>18)</sup>。効果判定時期は過去の報告で反応例 16 例中 10 例は 5 ヶ月以内、14 例は 6 ヶ月以内に効果発現が認められたことから初回効果判定を 24 週後とした。

5.4 併用禁止薬剤

副作用に影響をおよぼす薬剤のうち、以下のものは試験開始後 32 週間は併用禁止とする。  
エリスロポエチン、蛋白同化ステロイド、抗腫瘍剤、ATG/ALG、セファランチン、炭酸リチウム、イノシン酸剤、コリンポリリン、チトクローム C 製剤、レスチニン、G-CSF および副腎皮質ステロイドは 5-7 に基づく使用の他は併用禁止とする。

5.5 休薬基準

以下に示す条件を満たした時、試験担当医師の判断でシクロスポリンを最大 2 週間休薬することができる。  
1) 治療前より 50%以上の血清クレアチニン値の上昇が見られた時  
2) 抗生物質もしくは抗真菌薬の非経口投与が必要な感染症併発時  
3) 感染症によると考えられる発熱で 38.5 度以上の発熱を認めた時  
4) インフルエンザ等の全身性ウイルス感染症もしくは帯状疱疹併発時  
5) その他、試験担当医師が休薬が望ましいと判断した時  
休薬理由、期間は調査票に記載する。  
休薬の有無による効果判定時期および判定基準の変更は認めない。

5.6 中止基準

以下に述べる条件を満たした時、その症例における本計画書による治療を中止するとともに、1) 口頭、FAX もしくは E-mail で速やかに研究実施責任者に連絡する。重篤な有害事象が報告された際には、研究実施責任者は詳細を確認するとともに、全試験担当医師に情報を提供し、対策を連絡する。  
1) 病状の悪化  
2) 休薬の原因となった有害事象が 2 週間経っても回復せず、シクロスポリンの再開が困難と考えられる時  
3) シクロスポリンの投与が予定できない重篤な有害事象発現時  
重篤な有害事象とは以下にあげるいずれかを満たすものとする。  
① NCI の common toxicity criteria (CTC) で grade 3 以上の神経学的異常  
② その他 CTC のいずれかの項目で grade 3 以上の有害事象  
4) 患者側の理由（来院せず、転院、同意の撤回等）  
5) その他試験担当医師が治療継続困難と判断した時

5.7 支持療法

輸血の施行は試験担当医師の判断に任せるが、効果判定に影響を与えることから、可能な限り試験開始前と同じ基準で行う。  
休薬が必要な併発症発生時に限り G-CSF、副腎皮質ステロイド剤の休薬期間内での使用を認める。2 週間を超えて使用が必要な例には本試験を中止する。

5.8 後治療

反応の見られた例では 32 週まで継続する。  
シクロスポリン血中濃度  
開始 1、2、4 週後には必ず測定するが、開始当初はより頻回に測定することが望ましい。目標血中濃度（150-200ng/ml）が達成された後は 4 週間ごとの測定とする。

7.4 24 週後の検査項目

- 胸部 X 線、心電図、骨髄検査 (注 1)
- 末梢血スミア採鏡 (注 2)
- 免疫血清学的検査 (注 3)
- 末梢血リンパ球分類解析 (注 4)
- HUMARA 法によるクロナリチア解析 (注 5)
- TCR レパトア解析 (注 7)
- PNH 顆粒球の検索 (注 8)

7.5 32 週後の検査項目 (24 週後に反応が見られた例のみ)

- CBC、白血球分類、末梢血スミア採鏡 (注 2)
- 生化学 (TP、Alb、蛋白分解、AST、ALT、LDH、ALP、T-Bil、BUN、Creat、UA、アミラーゼ、Na、Cl、K、Mg、血糖、総コレステロール、中性脂肪、CRP)
- 注 1: 骨髄検査  
治療前 6 週間以内に骨髄穿刺ならびに骨髄生検を行い、治療 24 週後に再度骨髄穿刺（必要であれば骨髄生検）を行う。  
骨髄穿刺においては骨髄細胞密度と巨核球多寡の判定、骨髄像、ペルオキシダーゼ染色、鉄染色、PAS 染色、骨髄クワットのバロフィン標本作成、染色体検査は必ず施行する。骨髄像の評価は各施設で行うと共に、セントラルレビュー<sup>19)</sup>も行う。
- 注 2: 末梢血スミア採鏡  
巨大血小板、好中球分葉異常等の形態異常の評価および NAP score、形態異常の評価は各施設で行うと共に、セントラルレビュー<sup>19)</sup>も行う。

注 4: 末梢血リンパ球分類解析

試験担当医師は治療終了後に治療前後の末梢血塗抹標本 (May-Giemsa 染色)、骨髄塗抹標本 (May-Giemsa または Wright-Giemsa 染色、ペルオキシダーゼ染色、鉄染色) を調査票とともに研究事務局に送付する。標本は研究事務局（検査部・通血）においてセントラルレビュー<sup>19)</sup>を行ったのち返却される。

注 3: 免疫血清学的検査

- 免疫グロブリン定量 (IgG、IgA、IgM)、補体価 (C3、C4、CH50)、RA テスト、抗核抗体、直接 Coombs 試験
- 注 4: 末梢血リンパ球分類解析 (フローサイトメトリー法)  
各施設で検査を行う。  
検査項目には CD3、CD4、CD8、CD20、CD56 を必ず含む。可能であれば TCR $\alpha\beta$ 、TCR $\gamma\delta$ 、CD45RA\*RO、CD4\*25、CD4\*95、CD8\*95、CD3\*56 も行う。(CD4\*25 とは CD4 と CD25 の重染色)
- 注 5: HUMARA 法によるクロナリチア解析  
受検患者に限る。  
末梢血 15ml をヘパリン採血し、クール宅配便で（料金を前納、凍結しないよう注意）東海大学第四内科・堀田先生宛に郵送する。発送日は月曜日から木曜とし、発送に先

32 週以降（無効例では 24 週以降）の後治療は自由とする。

6. 症例の登録方法

担当医師は必要事項（患者名はイニシャル）を記入した登録報告書を FAX で事務局に送付する。事務局は対象患者の適格性を検討し、試験参加の可否を FAX で担当医師に伝え、適格例には初回投与換券で 32 週間分薬剤（用量・用法を明記する）と、患者認識番号を記載した調査票一式を担当医師に送付する。（以後の患者情報のやりとりはイニシャルと認識番号で行う。）担当医師は薬剤と調査票到着後に臨床試験を開始する。

事務局 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54  
京都大学医学部研究科 血液病態学（第一内科）  
TEL: 075-751-3150  
FAX: 075-751-3201  
担当: 通血 薫（検査部） e-mail: ktohama@kuhp.kyoto-u.ac.jp  
石田隆之（第一内科） tishi@kuhp.kyoto-u.ac.jp

7. 観察・検査項目

7.1 観察項目

- 1) 輸血状況  
試験薬剤投与前 12 週間および投与期間中の輸血実施日、輸血の種類、輸血量の状況を症例記録用紙に記載する。
- 2) 臨床所見  
以下の項目について、試験薬剤投与前開始前、開始後は 2 週ごとに観察し、症例記録用紙に記載する。  
a) 血圧(mmHg)  
b) 体温(kg)、体温 (°C)  
c) 一般状態、自他覚所見

7.2 投与前評価項目

- 1) 投与前 12 週間以内の情報：病歴、輸血状況
- 2) 投与前 6 週間以内：身長、体重、臨床所見、PS (ECOG)、胸部 X 線、心電図、骨髄検査 (注 1)
- 3) 投与前 2 週間以内：  
CBC、白血球分類、末梢血スミア採鏡 (注 2)  
生化学 (TP、Alb、蛋白分解、AST、ALT、LDH、ALP、T-Bil、BUN、Creat、UA、アミラーゼ、Na、Cl、K、Mg、血糖、総コレステロール、中性脂肪、CRP)、尿酸値、P<sub>o2</sub>、免疫血清学的検査 (注 3)  
末梢血リンパ球分類解析 (注 4)  
HUMARA 法によるクロナリチア解析 (注 5)  
HLA 検査 (注 6)  
TCR レパトア解析 (注 7)  
PNH 顆粒球の検索 (注 8)

7.3 投与前開始後の検査項目

血塗、生化学検査、尿検査  
調査票にのって治療開始後 2 週間毎に 24 週後まで行う。

あって依頼者（別紙）を FAX で連絡する。解析結果は事務局を通じて各施設にも返却する。

注 6：HLA 検査

登録後末梢血を用いて HLA-A, B の low resolution typing と DR の high resolution typing を行う。調査票に添付したジーンカードに血液を付着、乾燥させた後 HLA 研究所・佐倉先生宛に郵送する。解析結果は各施設にも返却する。検査費用（1 検体あたり 16,000 円）は依頼施設の個別負担とする。

注 7：TCR レパトア解析

末梢血 15ml をペパリン採血し、クール宅配便で（料金前納、凍結しないよう注意）塩析製剤製薬研究所・基礎免疫研究部門・鈴木先生宛に郵送する。発送日は月曜から木曜とし、発送に先立って依頼者（別紙）を FAX で送付する。解析結果は後日各施設にも返却する。

注 8：PNH 顆粒球の検索

治療前（2 週間以内）と治療 24 週後に末梢血を用いて PNH 顆粒球の検索を行う。末梢血 10ml をペパリンまたは EDTA 採血し、クール宅配便で（料金前納、凍結しないよう注意）金沢大学第三内科・中尾先生宛に郵送する。発送日は月曜から木曜とし、発送に先立って依頼者（別紙）を FAX で送付する。解析結果は各施設にも返却する。

7-6 追跡調査

追跡可能な登録全例に対し、研究事務局は各担当医師宛に登録日の 1 年後から 6 ヶ月ごとに 3 年後までアンケート調査を行う。24 歳以降に病状移行、造血幹細胞移植の施行、追跡不能、死亡等のイベントが見られた際には担当医師は事務局にその旨 FAX で伝える。

8. sNHL

8-1 primary endpoint

投与開始 24 週から 32 週後にかけた血液学的改善の評価を primary endpoint とする。効果判定基準は International Working Group による Hematological Improvement (HI) の基準に従う。

1) 赤血球系 (HI-E)

major response

- a) 赤血球輸血非依存性かつ試験開始前の Hb 値<11g/dl の患者では輸血によらない 2g/dl 以上の Hb 値の上昇
b) 赤血球輸血依存例では輸血依存性の解消

minor response

- a) 赤血球輸血非依存性かつ試験開始前の Hb 値<11g/dl の患者では輸血によらない 1-2g/dl の Hb 値の上昇
b) 赤血球輸血依存例では輸血必要量の 50%以上の減少

2) 好中球系 (HI-N)

major response

- a) 試験開始前の好中球数<500/ $\mu$ l の患者において、24 週後の好中球数が試験開始前の好中球数よりも 500/ $\mu$ l 以上の増加
b) 試験開始前の好中球数 500-1500/ $\mu$ l の患者において、24 週後の好中球数が試験開始前の好中球数の 2 倍以上に増加

minor response

7

の承認された、もしくは、MDS に起因する死亡日までの期間を、後者はあらゆる原因による死亡日までの期間とする。造血幹細胞移植施行例、および追跡不能例はその直前で打ち切りとする。

8-3 有効性に関する基礎的評価

臨床所見、遺伝子解析を含む検査結果と血液学的改善との関連を検討する。

9. 解析方法

9-1 primary endpoint の解析

血液学的改善については、一項目以上が minor response 以上となった対象者の割合と 95%信頼区間を求め、

9-2 secondary endpoint の解析

1) 安全性評価項目について

NCICCTC により評価した有害事象の発生頻度を報告し、割合の点推定値と 95%信頼区間を求める。治療中断率についても、24 週、32 週時について、割合の点推定値と 95%信頼区間を求める。

2) 血球減少改善効果の持続性

反応の得られた各患者について、血球数をグラフにより表示する。

3) 自然経過に与える影響

progression free survival および生存期間は、Kaplan-Meier の方法により生存曲線を描き、入-時間法により progress rate および死亡率の点推定値と 95%信頼区間を求める。

9-3 有効性に関する基礎的評価

各臨床所見、遺伝子解析を含む検査結果と血液学的改善との関連を調べるため、血液学的改善と臨床所見、遺伝子解析を含む検査結果とを探索的に解析する。各項目と血液学的改善とのリスク比と 95%信頼区間を求め、またロジスティックモデルを用いた多変量解析も実施する。

10. 必要な対象者数と研究期間

低リスク MDS 患者にエリスロポエチンを用いた場合の血球減少改善効果は約 30%と見込みに、シクロスポリンを用いた場合にエリスロポエチンと同等かそれ以上の効果 (30%~50%) が見込まれることを予想する。したがって、シクロスポリンの血液学的改善が 20%を下回る可能性があるはない（エリスロポエチンの効果よりも 10%低い場合）臨床的に意味がないと考える。これより、本試験に必要な対象者数は、血液学的改善の 95%信頼区間の下限が 20%を上回る確率（検出力）を指定することで計算することができる。検定と信頼区間との対応関係から、必要な対象者数の計算には、逆正変換による割合の尤の推定を用いた。

9

試験開始前の好中球数<500/ $\mu$ l の患者において、24 週後の好中球数が試験開始前の好中球数の 2 倍以上になるが、増加数が 500/ $\mu$ l に満たない

3) 血小板系 (HI-P)

major response

- a) 血小板輸血非依存性かつ試験開始前の血小板数<10 万/ $\mu$ l の患者において、輸血によらない実数で 3 万/ $\mu$ l 以上の血小板数の増加
b) 血小板輸血依存例における輸血依存性の解消

minor response

血小板輸血非依存性かつ試験開始前の血小板数<10 万/ $\mu$ l の患者において、前値より 50%以上かつ実数で 1-3 万/ $\mu$ l の輸血によらない血小板数の増加

ただし、試験開始前 12 週間で 3 回以上、合計 6 単位以上の赤血球輸血または合計 60 単位以上の血小板輸血施行例は、赤血球系もしくは血小板系の評価において輸血依存例として扱う。

24 週後の時点ではいずれか 1 系統に minor response 以上の効果が見られないときは無効とし、試験を終了する。

24 週後の時点でいずれか 1 系統に minor response 以上の改善効果が見られた時は、さらに 8 週間試験を続け、当該項目の効果の持続を確認して改善有りとする。8 週間持続できなかった場合には無効と判断する。

24 週後の改善の場合に minor response であったが、32 週後には major response が得られたような例においては、32 週後の評価は minor response とする。血球減少改善度は HI-E major、HI-N minor、HI-E major + HI-P minor のように改良した血球系統と改善度が分かるように記載する。

3) 再燃

HI の認められた項目において、以下のいずれかを満たす時再燃とする。

- a) 治療前からの好中球の増加数が、最大より 50%以上減少する
b) 治療前からの血小板の増加数が、最大より 50%以上減少する
c) Hb 値が最高値より 2g/dl 以上低下するか、輸血依存性への復帰

8-2 secondary endpoint

以下の各項目につき検討することを secondary endpoint とする。

1) 試験期間中の安全性の確認

- a) シクロスポリン投与中の有害事象発生率
有害事象の評価は NCI の共通毒性基準（CTC）に従う。
b) 治療中断率

24、32 週後まで継続投与可能であった患者の割合 (24 週後まで継続投与可能であった患者数) / (登録患者総数) (32 週後まで継続投与可能であった患者数) / (24 週後に反応を認めた患者数)

2) 血球減少改善効果の持続性

反応の得られた患者を対象に、3 年間にわたり反応の持続性を検討する。

3) 自然経過に与える影響の検討

- a) progression free survival
b) 生存期間
共に登録日を起点とし、前者は病状移行（FAB 分類でより進行した病型への移行）

8

計算結果を表に示す。

Table with 7 columns: 検出力, 20%を上回る, 30%\* 30%, 50%\* 50%, 95%信頼区間の下限が 25%を上回る, 30%を上回る, 50%を上回る. Rows show values for 90%, 80%, 70%, 60%, 50%.

\*シクロスポリンの真の血液学的改善効果の見積もり

50 名登録できるのであれば、シクロスポリンの真の血液学的改善が 40%であった場合、95%信頼区間の下限が 20%を上回る確率が 80%以上 (90%近く) あり、25%を上回る確率も 60%以上あること、さらに真の血液学的改善が 50%であった場合には 95%信頼区間の下限が 30%を上回る確率が 80%以上あることから、登録期間 2 年間で 50 名の登録を目標とする。

Table with 2 columns: 登録期間, 追跡期間, 試験期間. Values: 平成 13 年 月 日より平成 15 年 月 日まで 2 年間, 登録から 3 年間, 平成 18 年 月 日まで

11. 安全性中間評価、計画書の変更、研究の中止に関する規定
当初の 25 例について研究代表者、研究実施責任者、事務局担当者、試験統計家および監査データモニタリング委員により安全性についての中間評価を行う。この際血球移行のリスクが有意に増大していると判断された場合（年間移行率にして登録症例の 1 割以上）やその他大きな問題点が指摘された場合、いったん登録を中止し、試験全体の中止もしくは計画書の変更を含めて協議する。計画書の変更がなされた際には研究実施責任者はすみやかに各研究参加施設に連絡する。変更後の計画書が各施設内審査委員会で承認された後に登録を再開する。不測の事態により試験全体を中止せざるを得なくなった場合、研究実施責任者は速やかに中止理由とともに試験担当医師に連絡する。

12. 結果の発表および出版
本試験の結果の発表および出版に関しては、研究代表者、研究実施責任者、事務局担当者および試験統計家が協議して行うこととし、症例登録した施設は共著者となる。発表および出版の時期は primary endpoint である血球改善度と、secondary endpoint のうちの試験期間中の安全性ならびに予備因子にかかわる内容は登録終了後 6 ヶ月以降、血球減少改善効果の持続性と自然経過に与える影響の検討は登録終了後 3 年以降とする。

10

13. 研究組織、実務責任者、事務局、緊急連絡先、試験統計家、独立データモニタリング委員

研究代表者 厚生科学研究「特発性造血障害に関する研究班」班長  
昭和大学藤が丘病院 内科血液 小峰光博

研究実施責任者 京都大学医学研究科 血液病態学 内山 卓

研究事務局 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54  
京都大学医学研究科 血液病態学（第一内科）  
TEL: 075-751-3150  
FAX: 075-751-3201  
実務担当 通山 薫（検査部）  
石川隆之（第一内科）

緊急連絡先 通山 薫  
E-mail: kshyama@kuhp.kyoto-u.ac.jp  
TEL: 075-751-3556  
FAX: 075-751-3233  
携帯電話: 090-5065-7707  
石川隆之  
E-mail: tsb@kuhp.kyoto-u.ac.jp  
TEL: 075-751-3160/3156  
FAX: 075-751-4963  
携帯電話: 090-9709-2773

試験統計家 京都大学医学研究科 医療統計学 佐藤俊哉

研究参加施設

北海道大学医学部第二内科	沢田賢一
札幌医科大学第四内科	新津洋司郎
岩手医科大学第三内科	石田陽浩
群馬大学馬病院輸血部	清水正光
自治医科大学血液学	小澤敏也
自治医科大学法医学・人類遺伝学	梶井英治
獨協医科大学血液内科	三谷嗣子
埼玉医科大学第一内科	別所正美
東京大学医学部血液腫瘍内科	半井久丸
東京大学医学部研究所内科	浅野茂隆
NPL 関東病院血液内科	蒲部晶夫
国立感染症研究所感染症病理部	岩崎琢也
東京医科大学第一内科	大塚敦一馬
中央大学医科大学血液内科	寺村正高
京都大学医学部第一小児科	日本一郎
昭和大学藤が丘病院内科血液	小峰光博

東海大学医学部血液リウマチ内科	堀田知光
金沢大学医学部第三内科	中田真二
福井医科大学第一内科	上田孝典
愛知県がんセンター	大野竜三
名古屋大学医学部保健学科	村手 隆
名古屋大学医学部成長発達医学	小島勢二
京都大学医学部血液病態学	内山 卓
京都大学医学部臨床病態検査学	通山 薫
大阪大学医学部血液腫瘍内科	金谷 謙
大阪大学微生物病研究所	木下タロウ
近畿大学医学部第三内科	金丸昭夫
岡山大学医学部第二内科	原田実根
川崎医科大学血液内科	八幡義人
広島大学原研血液内科	木村昭郎
九州大学医学部第一内科	仁保善之
長崎大学医学部診断内科	朝長友男

独立データモニタリング委員 京都大学医学研究科薬理学 福高雅典

14. 参考文献

- 1) 特発性造血障害調査研究班平成5年度研究業績報告書
- 2) Greenberg P, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndrome. *Blood* 89, 2079-2088, 1997.
- 3) Hellstrom-Lindberg E, et al. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood* 92, 68-75, 1998.
- 4) Mølleth J, et al. Haematological response of patients with myelodysplastic syndrome to antithymocyte globulin is associated with a loss of lymphocyte-mediated inhibition of CFU-GM and alterations in T-cell receptor V $\gamma$  profiles. *Br J Haematol* 102, 1314-1322, 1998.
- 5) Mølleth J, et al. Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 99, 699-705, 1997.
- 6) Jonasova A, et al. Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anemias without hypoplastic bone marrow. *Br J Haematol* 100, 304-309, 1998.
- 7) Catalano J, et al. Prolonged response to cyclosporin-A in hypoplastic refractory anemia and correlation with in vitro studies. *Hematologica* 85, 133-138, 2000.
- 8) Barrett AJ, et al. Immune mechanisms and modulation in MDS. *Hematology* 2000, 117-122, 2000.
- 9) Cheson BD, et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood* 96, 3671-3674, 2000.
- 10) Kovarik JM, et al. Evidence for earlier stabilization of cyclosporine pharmacokinetics in de novo renal transplant patients receiving a microemulsion formulation. *Transplantation* 62, 759-763, 1996.

附1) 登録と検査の流れ

1. 主治医に治験研究への同意の取得  
患者・予病医に治験研究への同意も確認する
2. 患者同意書を実務局に FAX で送付
3. 事務局は登録内容を確認し、連絡の付いた患者登録票を試験担当医宛に FAX で返信
4. 事務局は検査費、支払書、ならびに 32 調分の薬剤を試験科当分の宛に発送
5. 患者は、検査費を受け付けた後、治療開始の主治医検体を発送  
ICR レポート解読→ 造野研製製薬開発部  
HLA 検査→ HLA 研究所  
HUMARA 法→ 東海大学第四内科  
PNH 抗体検→ 金沢大学第三内科
6. シクロスポリン投与開始  
初投与量 4mg/kg/day  
7. 14, 28 日目に血中濃度トランプを測定、150-200ng/ml になるように投与量を調整  
2 週間ごとに CBC、生化学検査（4 週後以降）2 週間ごとの血中濃度トランプの測定を 24 週間継続  
<血球検査>  
血球検査の値の上昇等のため、担当医師が目標血中濃度の維持が困難と判断した際には、投与量の減量を 50%以内で認める  
<生化学検査>  
腎障害、感染発症時、その他の危険が懸念する時判断された場合日最大 2 週間シクロスポリン休薬となる  
休薬時には投与必要に応じて G-CSF、副腎皮質ステロイド薬の使用が認められる。
7. 第 1 回末測定（投与開始 24 週後）  
末梢血血算、補助的な検査から Cheson らの診断基準による判定  
登録検査、登録検査  
ICR レポート解読→ 造野研製製薬開発部  
HUMARA 法→ 東海大学第四内科  
PNH 抗体検→ 金沢大学第三内科
8. 項目 1 から mimor response 以上の効果が見られれば反応ありとし、それ以外は無効とする。  
患者様は 1 ヶ月ごとにシクロスポリン投与を中止する  
副作用に必要事項を記載し、末梢血・骨髄検体、ならびに検査したときに事務局に送付  
登録 1 年後から 6 ヶ月ごとに 3 年間アンケート調査  
(以下 24 週後に反応確認開始)
9. 第 3 回効果判定（投与開始 32 週後）  
第 1 回の効果判定で確認された効果が続いてみられれば有効と判定、それ以外は無効  
32 週以降の治療は自由とする。  
調査票に必要事項を記載し、末梢血・骨髄検体、ならびに検査したときに事務局に送付  
登録 1 年後から 6 ヶ月ごとに 3 年間アンケート調査

附2) 厚生省特発性造血障害調査研究班による不応性貧血（骨髄異形成症候群）の診断基準

1. 一般臨床所見として慢性的貧血を主とするが、時に出血傾向や発熱を呈する。
2. 末梢血の 2 つないし 3 つ血球減少<sup>注 1)</sup>。原因としておなじい過形成の骨髄、末梢血や骨髄の血球異形成的形態異常<sup>注 2)</sup>を呈する。  
注 1) 血球減少とは、成人で赤血球数 男  $400 \times 10^9/\mu\text{l}$ 、女  $370 \times 10^9/\mu\text{l}$  未満、白血球数  $<1000/\mu\text{l}$ 、血小板数  $10 \times 10^9/\mu\text{l}$  未満の状態を指している。  
注 2) 赤血球系では、巨赤芽球様変化、多核の巨赤芽球、環状赤芽球など、顆粒球系では、過分裂核の大形好中球、好中球核の過分裂、好中球顆粒の減少など、血小板系では、球形分節多核の巨血小板、微小血小板、巨大血小板など
3. 血球減少の原因となる他の疾患を認めない、他の疾患とは、再生不良性貧血、特発性血小板減少性紫癜病、骨髄腫瘍、悪性貧血、膠原病、肝硬変（脾機能亢進症）、癌の骨髄転移、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、感染症などをいう。また、骨髄損傷をきたす放射線照射治療や抗腫瘍剤投与歴を有する場合は、原発症例としては取り扱わない。
4. 下記の検査成績が加われば診断の補助となる。  
① 骨髄細胞の染色体異常  
② 骨髄細胞の細胞化学的異常（P-N 陽性赤芽球、ペルオキシダーゼ陰性好中球、好中球アルカリフォスファターゼ活性低下）  
③ 血清鉄値の上昇と総鉄結合能力の低下、血清フェリチンの増加  
④ 放射線照射の血漿中からの消失時間（P 11）の短縮と赤血球利用率（RCU）の低下。
5. 診断に際しては、まず 1) と 2) によって不応性貧血（骨髄異形成症候群）を疑い、3) によって他の疾患を除外し、4) によって更に診断を確実なものとする。しかしながら、4) の見解がすべて揃っていないれば診断ができなくはなく、慢性かつ治療反応性の経過の観察によって確定診断に達する。

病型区分の決定は FAB 分類の基準によるが、末梢血や骨髄の芽球比率、骨髄赤芽球の環状赤芽球比率、末梢血中球数との値とする。ただし、末梢血と骨髄の芽球比が同一病型に合致しない場合は、芽球の多い方の病型を優先させる。

附 3) International Prognostic Scoring System  
Greenberg P, et al. Blood. 89, 2079-2088, 1997)

Prognostic variables	Score Value				
	0	0.5	1.0	1.5	2.0
Marrow Blast (%)	<5	5-10		11-20	21-30
Cytogenetics	Good	Intermediate	Poor		
Cytopenias	0/3	2/3			
Scores for risk group are as follows					
Low: 0	Int: 1: 0.5-1.0	Int 2: 1.5-2.0	High: ≥2.5		

Karyotype

Good: normal, -Y, del(5q), del(20q)  
Poor: ≥3 chromosomal abnormalities or chromosome 7 abnormalities  
Intermediate: other abnormalities

Criteria for Cytopenias

Hemoglobin < 10g/dL  
Absolute Neutrophil count < 1500/μL  
Platelet count < 100,000/μL

附 4) Performance Status Scales/Scores

ECOG/WHO スコア	説明	Sam. SA スコア
0	自立的に、日常活動に全く制限されない	100%
1	歩行が楽く、歩行が全く制限されない；肉体的に激しい活動は可能	80~90%
2	歩行が楽く、歩行が楽く、歩行が楽く；肉体的に激しい活動は可能；食料摂取の制限以上の必要は無い	60~70%
3	歩行が楽く、歩行が楽く、歩行が楽く；肉体的に激しい活動は可能；食料摂取の制限以上の必要は無い	40~50%
4	全く歩行不能；歩行が楽く、歩行が楽く	20~30%

15

附 5)

CyA の薬物相互作用

品名	相互作用	対応措置
1. エタナセプ	CyA による免疫抑制下でのエタナセプを接種することによるおそれがある	併用しないこと。
2. 3次3A (タクロリムス)	CyA の血中濃度上昇、相互に副作用の増強のおそれがある	同時併用しないこと。
3. アムネリジン		
4. アミドピリン		
5. シクロスポリン	相互に副作用(腎臓病)が増強されるおそれがある	検測に腎臓検査 (Cr, BUN など) を行うなど腎臓の状態を十分に観察すること。
6. バンコマイシン		
7. MAO 阻害剤 (イソニヤジド)		
8. 非ステロイド系抗炎症薬		
9. アミダゾン		
10. カルシウム拮抗薬		
11. フロコキシド系抗炎症薬		
12. ジキタリジン		
13. アミドピリン		
14. ステロイド系抗炎症薬	CyA の血中濃度が上昇することがある	CyA の血中濃度を参考に投与量を調節すること。
15. ステロイド系抗炎症薬		
16. 硝酸塩		
17. プラモキシロン		
18. アロプリムール		
19. カルシウム拮抗薬		
20. イソニヤジド		
21. フェニトイン	CyA の血中濃度が低下することがある。	CyA の血中濃度を参考に投与量を調節すること。
22. フェニトイン		
23. カルシウム拮抗薬		
24. ホクトン		
25. プロクロロール		
26. コルセリン	ミトコンドリア、脳、筋力低下が見られることがある。	併用に注意すること。
27. HMG CoA 還元酵素阻害薬	筋力低下、頭痛、血中および尿中プロスタグランジンの上昇を特徴とした悪化腎臓病を伴う副作用が現れる可能性がある	併用に注意すること。
28. フロコキシド	シクロスポリンの血中濃度が上昇することがある	シクロスポリンの血中濃度を参考に、シクロスポリンの量を調節すること。
29. カルシウム拮抗薬	シクロスポリンの副作用が増強される可能性がある	
30. エタナセプ	副作用が増強される可能性がある	
31. カルシウム拮抗薬、抗酸剤	高カルシウム血症が見られる可能性がある	高カルシウム血症を予防すること。
32. 抗酸剤	高カルシウム血症が見られる可能性がある	高カルシウム血症を予防すること。
33. テオフィリン	CyA はテオフィリンの血中濃度を上昇させることがある	テオフィリンの血中濃度を参考にテオフィリンの投与量を調節すること。
34. グレープフルーツジュース	CyA をグレープフルーツジュースと同時に服用したとき CyA の血中濃度が上昇したとの報告がある	CyA の血中濃度を参考に投与量を調節すること。

16

附 6) シクロスポリンの使用上の注意に記載のある副作用

<腎障害> 1. 腎機能障害 2. BUN 上昇 3. クレアチニン上昇 4. 特徴的な腎障害 5. 溶血性尿毒症候群	<過敏症> 19. 発疹	37. めまい
<肝障害> 6. GOT 上昇 7. GPT 上昇 8. ALP 上昇 9. LDH 上昇 10. ビリルビン上昇 11. 黄疸	<循環器> 20. 血圧上昇	<代謝異常> 38. 糖尿・高血糖 39. 高カリウム血症 40. 高尿酸血症 41. 高リン血症 42. 低マグネシウム血症 43. 体液貯留
<中枢神経障害> 12. 全身痲痺 13. 意識障害 14. 錯乱	<血液> 21. 貧血 22. 白血球減少 23. 血小板減少	<感覚器> 44. 視力障害 45. 聴覚 46. 耳鳴
<神経ベータブロッカー中毒症> 15. 神経ベータブロッカー中毒症	<消化器> 24. 消化管潰瘍 25. 悪心 26. 嘔吐 27. 腹痛 28. 胃部不快感 29. 食欲不振 30. 下痢 31. 腹部膨満感	<その他> 47. 筋肉肥厚 48. のぼせ 49. 熱感 50. 発熱 51. 倦怠感 52. 浮腫 53. 体重増加 54. 女性化乳房
<感染症> 16. 感染症	<皮膚> 32. 多毛	
<急性肺炎> 17. 急性肺炎 18. アミラーゼ上昇	<精神神経系> 33. 振戦 34. 頭痛 35. しびれ 36. 眼震	

17

附 7)

患者登録表

低リスク骨髄異形成症候群に対するシクロスポリン療法

〒113 東京都文京区千石 1-1-1 東京大学医学部研究科血液腫瘍学 (第 1 内科) 教授 柴庭 直行丸  
TEL : 03-5751-3201  
登録申請年月日: 200 年 月 日  
施設・診療科名: 田町医師会

FAX: 印刷: 患者イニシャル (姓名): 性別: 男・女  
生年月日: 大正 昭和 年 月 日 年令: 歳 体重 (kg): kg  
診療科目: 内科  
管轄病院: 田町医師会  
併発疾患: 腎臓病 糖尿病 高血圧 脂質異常症 気管支炎 喘息 心臓病 肝臓病 胆石 膵臓病 甲状腺疾患 膠原病 がん 感染症 免疫不全 骨髄異形成症 骨髄腫 白血病 多発性骨髄腫 骨髄嚢腫 骨髄嚢腫 骨髄嚢腫

主治医: 柴庭 直行丸 (医師) PS ( )  
登録科の主治医: 柴庭 直行丸 (医師) PS ( )  
登録科の主治医: 柴庭 直行丸 (医師) PS ( )

患者の同意状況  
本試験への参加 (臨床研究のため) YES / NO

下記のチェック項目のすべてが "YES" のとき登録可能です。  
1. 登録前 3 ヶ月以内に骨髄検査が実施されているか YES / NO  
2. 18 ヶ月以内に骨髄検査の結果、骨髄異形成症候群と診断されているか YES / NO  
3. 18 ヶ月以内に骨髄検査の結果、骨髄異形成症候群と診断されているか YES / NO  
4. 18 ヶ月以内に骨髄検査の結果、骨髄異形成症候群と診断されているか YES / NO  
5. 18 ヶ月以内に骨髄検査の結果、骨髄異形成症候群と診断されているか YES / NO  
6. 18 ヶ月以内に骨髄検査の結果、骨髄異形成症候群と診断されているか YES / NO  
7. 18 ヶ月以内に骨髄検査の結果、骨髄異形成症候群と診断されているか YES / NO  
8. 18 ヶ月以内に骨髄検査の結果、骨髄異形成症候群と診断されているか YES / NO  
9. 18 ヶ月以内に骨髄検査の結果、骨髄異形成症候群と診断されているか YES / NO  
10. 18 ヶ月以内に骨髄検査の結果、骨髄異形成症候群と診断されているか YES / NO  
11. 18 ヶ月以内に骨髄検査の結果、骨髄異形成症候群と診断されているか YES / NO  
12. 18 ヶ月以内に骨髄検査の結果、骨髄異形成症候群と診断されているか YES / NO  
13. 18 ヶ月以内に骨髄検査の結果、骨髄異形成症候群と診断されているか YES / NO  
14. 18 ヶ月以内に骨髄検査の結果、骨髄異形成症候群と診断されているか YES / NO  
15. 18 ヶ月以内に骨髄検査の結果、骨髄異形成症候群と診断されているか YES / NO  
16. 18 ヶ月以内に骨髄検査の結果、骨髄異形成症候群と診断されているか YES / NO  
17. 18 ヶ月以内に骨髄検査の結果、骨髄異形成症候群と診断されているか YES / NO  
18. 18 ヶ月以内に骨髄検査の結果、骨髄異形成症候群と診断されているか YES / NO

18

# 付 4 - 7

附 8)

## 患者登録確認書

200 年 月 日

### 低リスク骨髄異形成症候群に対するシクロスポリン療法

送付先施設・診療科名:

担当医師名:

FAX: TEL:

以下の通り患者登録を行いました。

以後の調査票、アンケート、採血管の記入等における患者識別は患者イニシャルと登録番号をお願いします。

登録年月日: 200 年 月 日

患者イニシャル: 性別: 男・女

生年月日: 大正・昭和 年 月 日 年令: 歳 体重: kg

カルテ番号:

登録番号:

シクロスポリン開始用量・用法:

連絡先:

京都大学医学研究科血液病態学 (第一内科) 教授室  
 TEL: 075-751-3150 FAX: 075-751-3201  
 担当 通山 薫 (病態検査学 TEL: 075-751-3556)  
 E mail: ktohyan@a@kuhp.kyoto-u.ac.jp  
 石川隆之 (血液病態学・第一内科 TEL: 075-751-3160)  
 E mail: tishi@kuhp.kyoto-u.ac.jp

19

附 9)

## HUMARA 法によるクロナリチ解析依頼書

### 低リスク骨髄異形成症候群に対するシクロスポリン療法

送付先: 東海大学医学部第四内科  
 堀田知光 教授宛  
 〒259-1193 伊勢崎市望星台  
 FAX: 0463-92-4544 TEL: 0463-93-1124

FAX 年月日: 200 年 月 日 曜日  
 採血日: 200 年 月 日 曜日  
 検体発送日: 200 年 月 日 曜日  
 (注) 検体発送は月曜日から木曜日 (祝祭日前日を除く)

施設・診療科名: 担当医師名:  
 FAX: TEL:  
 住所: 〒

患者イニシャル: 登録番号:

検体は  初回 (治療前)  2 回目 (治療後)

検体の種類: ヘパリン加末梢血 15ml  
 採血時白血球数: / $\mu$ l  
本検査に関する患者の同意  有  
 検査の前に必ず同意を得てください。

検査項目: HUMARA 法によるクロナリチ解析

20

附 10)

## HLA 検査依頼書

### 低リスク骨髄異形成症候群に対するシクロスポリン療法

送付先: 特定非営利活動法人 HLA 研究所宛  
 〒606-8396 京都市左京区川端通丸太町下る下堀町 82  
 恵比寿ビル 3F  
 FAX: 075-762-5202 TEL: 075-762-5201  
 E mail: hla@hla-tokyo.org or s@h16ml.co.kyoto-tu.ac.jp

FAX 年月日: 200 年 月 日  
 検体郵送 (予定) 年月日: 200 年 月 日

施設・診療科名: 担当医師名:  
 FAX: TEL:  
 住所: 〒

患者イニシャル: 登録番号:

検体の種類: 末梢血付着ジーンカード 1 枚  
 採血時白血球数: / $\mu$ l

HLA 検査に関する患者の同意  有  
 検査の前に必ず同意を得てください。

検査項目: HLA-A, B 抗原検査 (low resolution typing)  
 HLA-DR 抗原検査 (high resolution typing)

検査結果報告

FAX と郵送で検査結果報告  郵送で検査結果報告

E-mail と郵送で検査結果報告

E-mail address:

21

附 11)

## T 細胞レセプターレバトア解析依頼書

### 低リスク骨髄異形成症候群に対するシクロスポリン療法

送付先: 堀野薬科学研究所 免疫部門  
 鈴木隆二 部門長宛  
 〒566-0022 大阪府摂津市三島 2-5-1  
 FAX: 06-6382-2598/8336 TEL: 06-6382-2612

FAX 年月日: 200 年 月 日 曜日  
 採血日: 200 年 月 日 曜日  
 検体発送日: 200 年 月 日 曜日  
 (注) 検体発送は月曜日から木曜日 (祝祭日前日を除く)

施設・診療科名: 担当医師名:  
 FAX: TEL:  
 住所: 〒

患者イニシャル: 登録番号:

検体は  初回 (治療前)  2 回目 (治療後)

検体の種類: ヘパリン加末梢血 10ml  
 採血時白血球数: / $\mu$ l  
本検査に関する患者の同意  有  
 検査の前に必ず同意を得てください。

検査項目: T 細胞レセプターレバトア解析

22



附 1-2) PNH 顆粒球の検索依頼書

既リスク骨髄異形成症候群に対するシクロスポリン療法

送付先 : 金沢大学医学部第三内科
中尾廣二 教授宛
〒920-8611 金沢市津田 13-1
FAX : 076-265-2274/2275 TEL: 076-234-4252

FAX 年月日 : 200 年 月 日 曜日
採血日 : 200 年 月 日 曜日
検体発送日 : 200 年 月 日 曜日
(注) 検体発送は月曜日から木曜日(祝祭日前日を除く)

施設・診療科名 :
担当医師名 :
FAX : TEL:
住所 : 〒

患者イニシャル : 登録番号 :

検体量  初回 (治療前)  2 回目 (治療後)

検体の種類 : ヘパリン加または EDTA 加末梢血 10ml
採血時白血球数 : /mm3
本検査に関する患者の同意 有/無
検査の前に必ず同意を得てください。

検査項目 : PNH 顆粒球の検索

附 1-3) 『既リスク骨髄異形成症候群に対するシクロスポリン療法の有効性に関する研究』の説明書書

1. 本研究の目的

1-1 臨床試験としてのシクロスポリン療法

骨髄異形成症候群の患者さんには、短期間に病気が進行し白血病に移行する方と、白血球には移行しにくいものの造血障害が進行して輸血が欠かせなかつたり感状を繰り返す方が見られます。後者の患者さんの治療には従来造血因子製剤 (G-CSF)、副腎皮質ステロイド剤、ならびに造血同化ホルモン剤 (男性ホルモン) が主に用いられてきましたが、効果は十分とは言えませんでした。また、別の治療として同種造血細胞移植 (血縁者もしくは非血縁者からの末梢血・骨髄移植) がありますが、生命の危険を伴う重篤な合併症がみられることと、組織適合性抗原 (HLA) の一致した提供者が必要であることから、多くの患者さんは同種造血細胞移植の適応とはなりません。

造血・再生不良性貧血の治療として免疫機能を抑制する薬剤 (免疫抑制剤) が使われ始め、多くの患者さんが救われるようになりました。免疫機能は人の体を病気から守るために重要な働きを担っていますが、免疫機能が異常となり、自分の造血細胞を攻撃することが再生不良性貧血患者さんの多くでおこっていることもわかりました。骨髄異形成症候群においても同じ事がおこっている可能性があり、免疫抑制剤を使うことで病気の回復を期待できるかもしれません。ただ、これまで広く使われてきたわけではないので、骨髄異形成症候群の患者さん全体のどのくらいに有効か、またどのような副作用が有るのか、なかつても白血病に移行する危険性を高めてしまわないか、などについては良く分かっていません。このため骨髄異形成症候群に対する免疫抑制剤の使用は保険で認められておりません。

そこで今回、骨髄異形成症候群の患者さんのうち、造血障害により日常生活に支障があるが同病に移行する危険性が低いと考えられる患者さんの中から、骨髄移植が受けられない、または望まれない方を対象に、シクロスポリンという免疫抑制剤の有効性と副作用を調べるための臨床試験を行いたいと考えています。

1-2 作用機序および薬物感受性に関する基礎的研究とその必要性

現在までの報告から、シクロスポリンは一部の骨髄異形成症候群の患者さんには確かに有効であると考えられていますが、シクロスポリンの副作用を考えた時、致し得ない高い人と低い人を治療前で見分ける方法が確立されることが望めます。そのためには、結果的にシクロスポリンが効いた患者さんと効かなかった患者さんと何が違うのか、さらには効いた患者さんにおける効果的作用機序の確立が不可欠です。この目的で本治療研究に参加される方を対象に作用機序と有効性の解析を白血球および遺伝子レベルで行いたいと考えています。そのために治療開始前と開始 2 日後にそれぞれ 35ml 程度の血液を余分に頂くこととなります。

検査項目としては、

① HUMARA 法によるクロナリテリ解析

女性のみにのみ行います。治療前と 24 週後に 15ml ずつの血液を頂き遺伝子解析をします。

② HLA 検査

治療前に 1ml 程度の血液を頂き、遺伝子解析により HLA 型を判定します。

③ T 細胞レセプターレバドブ解析

治療前後で 10ml ずつの血液を頂き、遺伝子解析により T リンパ球の内訳を調べます。以上①、②、③についてはいずれも遺伝子解析を行いますので、別紙「シクロスポリンの作用機序および薬物感受性に関する遺伝子研究」説明文書にて、あらかじめ説明いたします。

④ PNH 顆粒球 (好中球) の検索

PNH 顆粒球とは、通常の顆粒球と異なり、細胞膜のいくつかの大事なタンパク質が欠かわれている顆粒球です。その内容と関連しますが、PNH 顆粒球は T リンパ球による開いた攻撃から逃れやすいと考えられています。従って、PNH 顆粒球のみられる患者さんでは T リンパ球の攻撃がおこっており、シクロスポリンがそれを抑えるために効果が出やすいのではないかと考えられます。治療前後で 10ml ずつの血液を頂き蛍光抗体法により PNH 顆粒球の有無、割合を調べます。

なおこのような基礎的研究に際して、プライバシーは厳重に守られます。研究の進行を御理解頂き、研究に御協力をお願いします。

2. 薬剤ならびに治療の方法

2-1. 薬剤について

本治療で使用する薬剤は、身体の免疫機能を抑制する作用を有し、一般に免疫抑制剤と呼ばれているシクロスポリンです。シクロスポリンはイスラエルで開発されたもので、日本においては、腎臓移植および骨髄移植、パーキンソン病の眼症状、乾癩、再生不良性貧血への使用が厚生省から認められています。

2-2. 治療の方法

シクロスポリンを朝食後と夕食後の 1 日 2 回、毎日服用します。24 週後に効果判定を行い、有効と判定されればさらに 8 週間服用を続け、32 週後の 2 回目の効果判定で効果を再確認します。1 回目もしくは 2 回目の判定で無効と判断された場合にはすみやかに服薬を中止します。

シクロスポリン服用中は副腎皮質ホルモンや G-CSF 製剤 (グラン、ノイトロジンなど) といった血球を増やす可能性の有るお薬は担当医師が必要と判断された場合以外は原則として使用できません。

シクロスポリン療法中は効果と副作用を調べるため定期的に血液検査を行います。また、治療開始前と 2 週間後に骨髄検査を行い、効果と安全性を確認する資料とさせていただきます。

3. ご懸念される利益および副作用・危険性

シクロスポリンの骨髄異形成症候群に対する有効性は十分に検討されておりませんが、最近の私たちの全国調査では約 50% の患者さんに輸血からの解放などの造血回復効果が認められました。

副作用としては、免疫機能を抑制することでおこる細菌、かび、ウイルスに対する抵抗力の低下、ならびに腎機能障害、肝機能検査値の異常変動、高血圧、多毛、筋肉腫脹、手指のぶくれなどがあります。なかでも全国調査において、27 名中 4 名に中程度の腎機能障害 (薬剤の中止により回復) の報告があり、別の 1 名の患者さんにおいては、シクロスポ

リンが原因の一つと思われる心不全の悪化によりお亡くなりになられています。従って、本療法施行にあたっては十分に患者さんの健康状態を吟味して、心臓や腎臓機能に明らかに異常がない方を対象とさせて頂くとともに、治療中にはシクロスポリンの血中濃度を厳密にモニターすることで薬毒による副作用を未然に防ぐ努力をします。また、シクロスポリンは別の薬と併用することで薬性が増えることも知られていますので、現在の飲んでおられる薬について、および試験期間中に新たに薬を飲まれる際には十分担当医と相談してください。薬以外ではグレープフルーツがシクロスポリンの毒性を高めることが知られていますが、グレープフルーツもしくはグレープフルーツを含むジュースや料理は決して摂取しないでください。

抵抗力の低下に対しては、患者さん自身にもうがいや食事の前の手洗いなどを行うことで予防頂く必要があります。いずれにせよみなにかの異常がありましたら、遠慮せずに担当医師に申し出てください。

骨髄異形成症候群の一部の患者さんは自然経過として白血病に移行します。全国調査において、27 名中 2 名の患者さんがシクロスポリン療法後に白血病もしくはそれに近い状態になったと報告されています。移行率としては自然経過によるものと比較して明らかに高いとはいえませんが、この点に関しても今後慎重かつ十分な観察が必要と考えております。なお海外の既存の報告ではシクロスポリンがこの病型移行を促進する危険性を示したものはありません。

3. この治療による健康被害に対する治療および補償

この臨床試験中もしくは臨床試験終了後に、あなたに今までなかった症状が現れたときには、すぐに担当医師に相談して下さい。万一、この臨床試験によりあなたが何らかの健康被害を受けた場合には、それに対する適切な治療その他の補償が受けられます。ただし、その健康被害がこの臨床試験と全く関係ない場合や、担当医師の指示に反したなどあなた自身に着任がある場合は、補償が受けられなかったり、補償が減額されたりすることがありますので、ご注意ください。

3. 従来の治療法の有無とその内容

現在、白血病に移行する危険性が低く、かつ同種造血細胞移植の適応とならない骨髄異形成症候群の患者さんに対する治療は、輸血のほかには造血同化ホルモン剤、副腎皮質ステロイド剤、集血球コロニー刺激因子等のサイトカイン製剤、抗腫瘍剤を用いた化学療法が行われています。しかし、十分に高量の高く治療効果が得られておらず、さらに効果のある治療法の研究が行われているのが現状です。

4. この治療への参加について一参加の同意が得られなくても不利益を受けないこと、また同意した後に随時これを撤回できること

この説明書を読んだり担当医師の説明を聞いて、この治療を受けることを希望される場合は、別紙の同意書に署名および捺印して下さい。あなたが他の治療法を選択されても、何ら一切の不都合は生じません。また、あなたが治療に同意した後でも、その同意をいつでも自由に撤回できます。

5. プライバシーは守られること

この治療で得られた結果は、これらの治療方法の効果と安全性を確認する資料として使

用します。専門の学会や学術雑誌に発表されることもあります。患者さんのプライバシーは十分に尊重されます。結果発表の際には慎重な配慮をし、患者さんの個人に関する情報（氏名など）が外部に公表されることは一切ありません。

以上、本研究の趣旨を御理解頂き、患者さんの御協力を期待しております。この治療について何ら知らないことや心配なことがありましたら、いつでも担当医師にご相談ください。

これらの内容をよく読み、ご理解いただき、シクロスポリン療法に参加することを同意される場合は、別紙の同意書に署名、捺印し日付を記入して担当医師にお渡し下さい。

平成 年 月 日

説明者署名 \_\_\_\_\_

別紙1：「低リスク骨髄異形成症候群に対するシクロスポリン療法の有効性に関する研究」への参加の同意書

私は「低リスク骨髄異形成症候群に対するシクロスポリン療法の有効性に関する研究」の説明を担当医師から受け、下記の点を確認した上で、参加することに同意します。

1. 本研究の目的（臨床試験としてのシクロスポリン療法、作用機序および副作用感受性に関する基礎的研究とその必要性）
2. 参加ならびに治療の方法
3. 予想される利益および副作用・危険性
4. この治療による健康被害に対する治療および補償
5. 従来の治療法の有無とその内容
6. この治療への参加について一参加の同意が得られなくても不利益を蒙らないこと、また同意した後随時これを撤回できること
7. プライバシーは守秘されること

同意取得日：平成 年 月 日

署名（本人） \_\_\_\_\_ 印  
 （法定代理人） \_\_\_\_\_ 印（校柄） \_\_\_\_\_  
 （患者が未成年の場合）

施設名 \_\_\_\_\_ 病院 診療科 \_\_\_\_\_ 科

説明者氏名 \_\_\_\_\_

担当医師名 \_\_\_\_\_

本同意書は本人・担当医師が一部ずつ保管する。

別紙5：別式様式第一号

ヒトを対象とした医学研究  
 および臨床応用実施申請書

平成 年 月 日提出

京都大学医学部医の倫理委員会  
 委員長 赤林 剛 殿

実施責任者：内山 卓  
 所属：京都大学医学研究科血液病態学（第一内科）  
 職名：教授

受付番号 \_\_\_\_\_  
 第 \_\_\_\_\_ 番 所長長の承認の添付：有 無

課題名：「低リスク骨髄異形成症候群に対するシクロスポリン療法の有効性に関する研究」

研究者： 氏名 所属と職名  
 実施責任者： 内山 卓 血液病態学（第一内科）教授  
 分担責任者： 通山 英 病態検査学（検査部）講師  
 石川隆之 血液病態学（第一内科）助手

研究等実施場所： 京都大学医学部附属病院 第一内科（血液腫瘍科）

研究等の概要

目的：低リスク骨髄異形成症候群（MDS）患者、すなわち refractory anemia (RA) および refractory anemia with ringed sideroblast (RARS) は急性性白血病移行の危険は低くないが、追加機能低下そのものが生存に深刻な影響を与えるため、生命予後は不良である。現在おこなう造血回復をめざした有効な治療法は確立しておらず、多くの患者は輸血依存性、易感受性、易出血性のため QOL の低下を余儀無くされている。近年海外から低リスク MDS 患者の造血回復に免疫抑制療法が有効で、少なくとも短期間の観察においては急性性白血病移行の危険性も低いとする報告がみられる。本邦においても厚生省の特異性造血障害に関する研究参加施設におけるアンケート調査においても、シクロスポリン単剤投与で 50%程度の反応率が見られていた。しかし大規模な臨床研究の報告はなく、その有効性、作用機序、MDS の自然経過に与える影響に関しては依然不明である。以上の背景のもと、低リスク MDS 患者におけるシクロスポリンによる免疫抑制療法の安全性、有効性を当科が中心になって作成提案した府議会議員室の共済プロジェクトのもと確認したい。

対象症例：実施計画書（添付文書 1）の選択基準を満たし、除外基準を満たさない骨髄異形成症候群患者

実施計画：実施計画書に示すごとく、シクロスポリンを有効血中濃度を維持する量で 24 週間ないし 32 週間内服し、その前後で治療効果の判定を行うと共に、3 年までの長期にわたる有害事象ならびに効果の特異性の検討（治療研究）を行う。併せてシクロスポリンの作用機序および薬物感受性に関する基礎的研究（遺伝子解析を含んでおり、それについては別途ヒト遺伝子研究としての申請も行う）を行う。

説明と同意：本試験の実施はヘルシンキ宣言の理念に基づくものであり、患者の自由意思による同意に基づいておこなわれる。試験参加に先立って所定の説明文書（添付文書 2）に従って治療内容の説明を行い、文書による承諾（添付文書 3）を得る。

# 低リスク骨髄異形成症候群 調査票

## 低リスク骨髄異形成症候群に対する シクロスポリン療法の有効性に関する研究

患者イニシャル	(姓)	<input type="text"/>	(名)	<input type="text"/>
登録番号				

施 設 名

---

担当医師名

---



### 記入上の注意

1. ボールペンまたはインク（黒または青）で記入してください。
2. 訂正の際には訂正箇所を二本線で消した上から訂正印を捺印してください。

厚生科学研究 特発性造血障害に関する研究班

# 付5-1 ハイリスク骨髓異形性症候群に対する骨髓非破壊的移植前治療を用いた同種末梢血幹細胞移植

## 高齢者または臓器障害を有する high-risk 骨髓異形成症候群症例に対する骨髓非破壊的移植前治療を用いた同種末梢血幹細胞移植に関する臨床第 I/II 相試験プロトコール

厚生科学研究補助金（特定疾患対策事業）  
特発性造血器障害に関する研究班（小峠班）

研究協力者 原田実根  
九州大学大学院病態修復内科  
連絡先：812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1  
TEL：092-642-5225  
FAX：092-642-5247

作成：20000120  
改訂：20000703  
改訂：20000704  
改訂：20000706  
改訂：20000714  
改訂：20000717  
改訂：20000726  
改訂：20000913  
改訂：20001011  
改訂：20001025  
改訂：20001214  
改訂：20010625

細胞移植の適応とならない症例。

- C. performance status：0-2 の症例。
- D. 文書による同意の取得後に、末梢血幹細胞移植と DLI に必要な細胞の採取が可能な 70 歳未満の HLA 一致同胞を有する症例。
- E. 本研究に関して本人およびドナーへの十分な説明が行われ、文書による同意が得られている症例。

### 1-2-3 ドナーの適格条件

- A. 原則として、日本造血細胞移植学会・日本輸血学会による「血縁者間同種末梢血幹細胞移植のための健康なドナーからの末梢血幹細胞採取に関するガイドライン」に沿って、HLA 一致同胞からドナーを選定する。
- B. 年齢が 70 歳未満であること。
- C. 日本造血細胞移植学会「同種末梢血幹細胞ドナーフォローアップ調査」により追跡調査を行う。

### 1-3 治療計画

#### 1-3-1 末梢血幹細胞の動員・採取

原則として、G-CSF を 111 回 400  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  または 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、5 日間連日皮下投与して、G-CSF 投与 4～6 日目に患者体重あたり  $2 \times 10^6$  個以上の CD34 陽性細胞を目標としてアフェレーシスにより採取する。

#### 1-3-2 造血幹細胞移植

fludarabine 25  $\text{mg}/\text{m}^2$ , iv, days -5, -4, -3, -2, -1  
cyclophosphamide 30  $\text{mg}/\text{kg}$ , iv, days -7, -6

(上記の移植前治療を用いた移植の結果、最初の 7 例で 2 例以上の拒絶がみられたら、cyclophosphamide の 1 回投与量を 45  $\text{mg}/\text{kg}$  に増量する。また、cyclophosphamide の 1 回投与量を 45  $\text{mg}/\text{kg}$  にしても、7 例中 4 例以上で full chimerism が得られなければ、cyclophosphamide の 1 回投与量を 60  $\text{mg}/\text{kg}$  に増量する。)

#### 12-1 GVHD 予防

GVHD 予防は、methotrexate+cyclosporine によって行う。  
methotrexate は、day 1 (10  $\text{mg}/\text{m}^2$ )、day 3, 6 (7  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) に投与する。

## 1. 概要

### 1-1 目的

本来なら通常の同種造血幹細胞移植の適応となるが、高齢であったり臓器障害を有するために、通常の同種造血幹細胞移植が実施困難な予後不良の骨髓異形成症候群症例に対して、HLA 一致同胞をドナーとする骨髓非破壊的移植併用同種末梢血幹細胞移植を、多施設共同臨床第 I/II 相試験として行い、その安全性と有効性を検討する。fludarabine は、骨髓異形成症候群に対しては保険適応とならないが、本研究に対しては、日本シーリング社から、当研究班を通じて無償供与される。各施設は、最初の症例登録時に当該施設の IRB による承認を証明する書類のコピーをファックスにて事務局に送り、正式に登録された症例に対して、日本シーリング社から fludarabine の必要量が送付される。

primary endpoint：安全性

- 生着（移植後 3 ヶ月の時点でドナータイプが 50% 未満なら拒絶とする）
- GVHD
- day100 までの死亡
- fludarabine/cyclophosphamide による移植前治療による有害事象の検討
- その他の有害事象の検討

secondary endpoint：有効性

- 抗腫瘍効果
- 生存率
- overall survival
- progression-free survival
- disease-free survival

### 1-2 対象症例

#### 1-2-3 レジリエント

A. RA (CRSS で中間群-2)、CMML、RAEB-I、RAEB のいずれかと診断された症例。

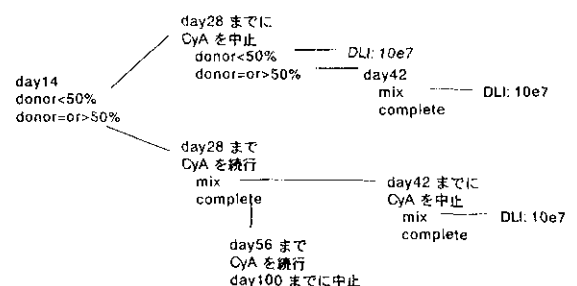
(治療歴は問わない。移植時点で overt leukemia となっている症例は除く。RAEB-I 症例は、化学療法で骨髄中の芽球が 10% 以下になっている症例を対象とする。)

B. 年齢 55 歳以上 70 歳未満で主要臓器に重篤な障害のない症例、または年齢 15 歳以上 55 歳未満で臓器障害のために通常の骨髓破壊的治療を併用する同種造血幹

2

cyclosporine は、day -1 から、1.5  $\text{mg}/\text{kg} \times 2/\text{day}$  iv (1 回 4 時間) で開始して、血中濃度を 200～250  $\text{ng}/\text{ml}$  (トランプ濃度) に調節する。経口摂取可能になれば注射量の倍量の経口剤に変更し、血中濃度により投与量を調節する。

#### 1-3-4 cyclosporine の減量と DLI (donor lymphocyte infusion)



## 1. 背景

造血器悪性腫瘍に対する同種造血幹細胞移植は、大量の抗腫瘍剤・放射線による骨髓破壊的治療によって腫瘍細胞を根絶し、造血機能を救済する手段として行われてきた。しかしながら、GVHD 発症例で白血病の再発率が低いこと、T 細胞を除去した細胞の移植や同系移植では再発率が高いこと、同種骨髓移植を受けた慢性骨髄性白血病の再発例に対するドナーリンパ球輸注による再寛解導入効果などから、その治療効果において、移植細胞による腫瘍細胞に対する抗腫瘍免疫機能が重要であることが明らかとなってきた (1-4)。

骨髓異形成症候群症例は高齢者が多く、我が国では 70% が 50 歳以上の症例である (5)。そのため、同種造血幹細胞移植によって治療可能な疾患であるにもかかわらず (6)、適応とならない場合が多い。

同種造血幹細胞移植の治療成績は、骨髓破壊的移植による治療関連毒性 (TRT regimen related toxicity) により予後が大きく左右される。そこで、高齢者や臓器障害を持つ症例において、前治療を軽減した骨髓非破壊的移植と同種造血幹細胞

3

4