

9.6 データの品質保証.....	90
9.6.1 データの品質管理.....	90
9.6.2 データの品質保証.....	97
9.6.2.1 原資料の特定.....	97
9.6.2.2 原資料の直接閲覧.....	98
9.6.3 記録の保管.....	98
9.7 試験実施計画書で計画された統計手法及び症例数設計.....	99
9.7.1 統計及び解析計画.....	99
9.7.1.1 データの取り扱い.....	99
9.7.1.2 統計解析計画.....	101
9.7.2 症例数設計.....	107
9.8 試験の実施または計画された解析に関する変更.....	108
9.8.1 試験実施計画書に関する変更.....	108
9.8.2 計画された解析に関する変更.....	110
10. 試験対象患者.....	114
10.1 患者の内訳.....	114
10.2 試験実施計画書からの逸脱.....	117
11. 有効性の評価.....	119
11.1 解析したデータセット.....	119
11.2 人口統計学的及び他の基準値の特性.....	121
11.3 治療の遵守状況の測定.....	129
11.4 有効性に関する成績及び個別患者データ一覧表.....	133
11.4.1 有効性の解析.....	133
11.4.1.1 主要評価項目の検討.....	133
11.4.1.1.1 主要評価項目の主解析結果.....	133
11.4.1.1.2 主要評価項目の副次的解析結果.....	136
11.4.1.2 副次評価項目の検討.....	137
11.4.1.2.1 移植後 180 日の生存率、無病生存率及び抗腫瘍効果、移植後 1 年の生存率.....	137
11.4.1.2.1.1 移植後 180 日及び移植後 1 年の生存率.....	137
11.4.1.2.1.2 移植後 180 日の無病生存率.....	139
11.4.1.2.1.3 移植後 180 日の抗腫瘍効果.....	140
11.4.1.2.2 前処置の毒性.....	141
11.4.1.2.3 GVHD の頻度・重症度の検討.....	145

11.4.1.2.3.1 急性 GVHD.....	145
11.4.1.2.3.2 慢性 GVHD.....	146
11.4.1.2.4 造血回復までの期間、完全キメラ達成までの期間、ならびに移植後 120 日、及び 180 日での完全キメラ達成率.....	148
11.4.1.2.5 移植後の免疫能回復.....	152
11.4.1.2.6 術前療法による薬剤の薬物動態.....	156
11.4.1.2.7 ドナーリンパ球輸注(donor lymphocyte infusion; DLI)による移植片拒絶の防止と抗腫瘍効果.....	159
11.4.1.2.8 移植後 180 日における疾患ごとの生存率及び無病生存率(CML においては bcr/abl mRNA の評価を含む).....	161
11.4.2 統計・解析上の論点.....	162
11.4.2.1 共変量による調整(有効性).....	162
11.4.2.1.1 主要評価項目に関する検討.....	163
11.4.2.1.1.1 主要評価項目に関する背景因子別検討.....	163
11.4.2.1.2 副次的評価項目に対する検討.....	164
11.4.2.1.2.1 移植後 180 日の生存率及び無病生存率に関する年齢別、CD34 陽性細胞数の輸注量別の検討.....	164
11.4.2.1.2.2 移植後 180 日の疾患別抗腫瘍効果に関する年齢別、疾患リスク別による検討 及び多変量解析による検討.....	167
11.4.2.1.2.3 前処置の毒性に関する年齢別、疾患別、CD34 陽性細胞数の輸注量別の検討.....	169
11.4.2.1.2.4 急性 GVHD の頻度・重症度に関する年齢別、疾患別、CD34 陽性細胞数の輸注量別の検討、及び多変量解析.....	171
11.4.2.1.2.5 造血回復までの期間、完全キメラ達成までの期間、ならびに移植後 100 日、120 日、180 日における完全キメラ達成率に関する CD34 陽性細胞数の輸注量別の検討.....	172
11.4.2.1.2.6 免疫抑制剤の減量と完全キメラ達成、GVHD の発現頻度・重症度、移植後 180 日までの再発に関する検討.....	176
11.4.2.2 脱落または欠損値の取り扱い.....	179
11.4.2.3 中間レビュー及びデータモニタリング.....	180
11.4.2.4 多施設共同試験.....	181
11.4.2.5 多重比較・多重性.....	181
11.4.2.6 患者の「有効性評価の部分集団」の使用.....	182
11.4.3 個別反応データの作表.....	185
11.4.4 薬剤の用量・薬物濃度及びそれらと反応との関係、薬物－薬物及び薬物－疾患の相互作用	

.....	189
11.4.5 有効性の結論 .....	189
11.4.5.1 主要評価項目の検討 .....	189
11.4.5.2 副次評価項目の検討 .....	190
11.4.5.2.1 移植後 180 日の生存率、無病生存率及び抗腫瘍効果、移植後 1 年の生存率.....	190
11.4.5.2.2 前処置の毒性.....	190
11.4.5.2.3 GVHD の頻度・重症度.....	190
11.4.5.2.4 造血回復までの期間、完全キメラ達成までの期間 .....	191
11.4.5.2.5 移植後の免疫能回復 .....	191
11.4.5.2.6 術前療法による薬剤の薬物動態.....	192
11.4.5.2.7 ドナーリンパ球輸注による移植片拒絶の防止と抗腫瘍効果.....	192
12. 安全性の評価.....	192
12.1 試験薬剤が投与された症例数、期間及び用量.....	192
12.2 有害事象 .....	193
12.2.1 有害事象の読み替え.....	193
12.2.2 有害事象の簡潔な要約.....	202
12.2.3 有害事象の表示 .....	202
12.2.4 有害事象の分析 .....	202
12.2.4.1 有害事象の発生割合 .....	202
12.2.4.2 有害事象の発生時期の比較.....	204
12.2.4.3 有害事象の因果関係別の比較.....	205
12.2.4.4 共変量による調整(安全性).....	206
12.2.4.4.1 総有害事象発現数と割合に関する背景因子別検討 .....	207
12.2.4.4.2 発現件数の多い有害事象の背景因子別検討.....	207
12.2.4.4.3 因果関係別有害事象発現数と割合に関する背景因子別の検討 .....	209
12.2.5 患者ごとの有害事象の一覧表.....	216
12.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象.....	235
12.3.1 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表 .....	235
12.3.1.1 死亡 .....	235
12.3.1.2 その他の重篤な有害事象.....	236
12.3.1.3 他の重要な副作用 .....	237
12.3.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述 .....	237
12.3.2.1 死亡症例の叙述 .....	237

12.3.2.2 重篤な有害事象の叙述 .....	243
12.3.2.3 重要な副作用の叙述 .....	246
12.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の分析及び考察 ...	248
12.3.3.1 死亡症例の分析及び考察 .....	248
12.3.3.2 重篤有害事象及び重要副作用に関する分析及び考察.....	253
12.3.3.2.1 重篤有害事象に関する分析及び考察 .....	253
12.3.3.2.2 重要副作用に関する分析及び考察 .....	253
12.3.3.2.3 安全性情報システム(急送報告システム)に関する分析及び考察 .....	253
12.3.3.2.3.1 有害事象急送報告システム原案の作成、及び内容 .....	255
12.3.3.2.3.2 有害事象急送報告システム原案作成過程を通して明らかとなった問題点について	259
12.3.3.2.3.3 有害事象急送報告システム原案の運用を通して明らかとなった問題点について ....	265
12.4 臨床検査値の評価 .....	273
12.4.1 患者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表 .....	273
12.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 .....	296
12.6 安全性の結論 .....	303
12.6.1 有害事象の発生割合 .....	303
12.6.2 有害事象の発生時期 .....	303
12.6.3 有害事象の因果関係別の比較 .....	304
12.6.4 死亡例、重篤有害事象・重要副作用に関する検討 .....	304
13. 考察と全般的結論 .....	305
14. 表、図及びグラフ .....	325
15. 参考文献.....	325
16. 付録.....	335

## 4. 略号及び用語の定義一覧

### 4.1 造血幹細胞移植関連

No.	略語	正式名称(英語)	正式名称(日本語)または用語解説
	急性 GVHD または aGVHD	Acute graft-versus-host disease	急性移植片対宿主病
	ALL	Acute lymphocytic leukemia	急性リンパ性白血病
	AML	Acute myelocytic leukemia	急性骨髄性白血病
	AraC	Cytarabine	シタラビン
	ATG	Antithymocyte globulin	抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン
	BK ウイルス	Polyoma BK virus	BK ウイルス
	BO	Bronchiolitis obliterance	閉塞性細気管支炎
	BOOP	Bronchiolitis obliterance organizing pneumonia	特発性間質性肺炎の一つで、びまん性肺疾患における閉塞性細気管支炎と器質化肺炎の病理所見を示す疾患単位
	BU	Busulfan	ブスルファン
	慢性 GVHD または cGVHD	Chronic graft-versus-host disease	慢性移植片対宿主病
	CLL	Chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
	CML	Chronic myelogenous leukemia	慢性骨髄性白血病
	CMMoL	Chronic myelomonocytic leukemia	慢性骨髄単球性白血病
	CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
	CMV antigenemia	Cytomegalovirus antigenemia	サイトメガロウイルス抗原血症
	CMV disease	Cytomegalovirus disease	サイトメガロウイルス感染症
	CR	Complete remission	完全寛解
	CsA	Ciclosporin A	シクロスポリン
	Cy	Cyclophosphamide	シクロフォスファミド
	day(number)	Days after transplantation	特に断り書きのない限り、移植日を day 0 と

			定義した場合の移植後日数
	DLI	Donor leukocyte infusion	ドナーリンパ球輸注
	DMSO	Dimethyl Sulfoxide	ジメチル・スルホキシド
	EFS	Event-free survival	無病生存時間
	FLAG	Fludarabine, Cytarabine, Granulocyte colony stimulating factor	血液疾患で用いられる多剤併用療法の 1 つ (リン酸フルダラビン、シタラビン、顆粒球コロニー刺激因子の併用)
	FLAG/Ida	Fludarabine, Cytarabine, Granulocyte colony stimulating factor, Idarubicin	血液疾患で用いられる多剤併用療法の 1 つ (リン酸フルダラビン、シタラビン、顆粒球コロニー刺激因子、イダルビシンの併用)
	FLAG-X	Fludarabine, Cytarabine, Granulocyte colony stimulating factor, daunorubicin	血液疾患で用いられる多剤併用療法の 1 つ (リン酸フルダラビン、シタラビン、顆粒球コロニー刺激因子、(塩酸)ダウノルビシンの併用)
	Flu	Fludarabine phosphate	リン酸フルダラビン
	G-CSF	Granulocyte-colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
	GVHD	Graft-versus-host disease	移植片対宿主病
	GVL	Graft-versus-leukemia	移植片対白血病
	HD	Hodgkin's disease	ホジキン病
	HLA	Human Leukocyte Antigen	ヒト組織適合抗原
	Ida	Idarubicin	イダルビシン
	LCL	Large-cell lymphoma	大細胞型悪性リンパ腫
	MDS	Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
	Mel または L-PAM	Melphalan	メルファラン
	MM	Multiple myeloma	多発性骨髄腫
	MTX	Methotrexate	メトレキサート
	MUD	Matched unrelated donor	HLA 一致非血縁ドナー

	NHL	Non-Hodgkin's lymphoma	非ホジキンリンパ腫
	PHA 刺激	Phytohemagglutinin 刺激	リンパ球幼若化試験
	PR	Partial remission	部分寛解
	PS	Performance status	Eastern Cooperative Oncology Group : ECOG の全身状態を表す指標
	RA	Refractory anemia	不応性貧血 (MDS の FAB 分類の 1 型)
	RAEB	Refractory anemia with excess blasts	芽球増加を伴う不応性貧血 (MDS の FAB 分類の 1 型)
	RAEB-t	Refractory anemia with excess blasts in transformation	移行性 RAEB (MDS の FAB 分類の 1 型)
	RARS	Refractory anemia with ring sideroblast	鉄芽球を伴う不応性貧血 (MDS の FAB 分類の 1 型)
	Recipient または patient	Recipient または patient	患者(レシピエント、被験者)
	REL	Relapse	再発
	TBI	Total body irradiation	全身放射線照射
	TI	Thymic irradiation	胸腺照射
	TRM	Treatment-related mortality	移植関連死亡
	VOD	Veno-occlusive disease	肝静脈閉塞症

## 4.2 臨床試験関連

No.	略号	正式名称(英語)	正式名称(日本語)、または用語解説
	AE	Adverse event	有害事象
	AUC	area under the concentration versus time curve from the start of infusion extrapolated to infinity	血中濃度時間曲線下面積

AUC(0-24h)	area under the concentration versus time curve from the start time of infusion up to 24 hours	投与から 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/f <sub>ss</sub>	apparent total clearance at steady state	定常状態の見かけのクリアランス
CL <sub>ss</sub>	total clearance at steady state	定常状態のクリアランス
C <sub>max</sub>	maximum concentration of drug in plasma after drug administration	最高血中濃度
C <sub>peak</sub>	maximum concentration of drug in plasma after the start of drug infusion	最高血中濃度
CRC	Clinical research coordinator	治験コーディネーター
CRO	Contract research organization	開発業務受託機関
CRF	Case Report Form	症例報告書
CT	Clinical trial	臨床試験
CV	Coefficient of variation	変動係数
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日・米・EU 三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議、ヒト用医薬品の承認審査のための調和を図る国際会議のこと
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性試験の実施に関する基準
GM	geometric mean	算術平均
GMP	Good Manufacturing Practice	医薬品の生産管理及び品質管理に関する基準
GPMS	Good Post Marketing Surveillance Practice	医薬品の市販後調査の実施に関する基準
IC	Informed consent	インフォームド・コンセント、説明と同意
IRB	Institutional Review Board	各試験実施医療機関の試験審査委員会(治験審査委員会)
LKA	Lymphokine activated killer	リンホカイン活性化キラー
MR	Medical Representative	医薬情報担当者



QA	Quality assurance	品質保証
QC	Quality control	品質管理
QOL	Quality of Life	生活の質
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
PPS	Per Protocol Set	試験実施計画書に適合した解析対象集団
PL 法	Product Liability Law	製造物責任法
SAS	Safety Analysis Set	安全性の解析対象集団
SAE	Serious Adverse Event	重篤な有害事象
SD	standard deviation	標準偏差
SDV	Source Document (Data) Verification	原資料との照合、検証
SOP	Standard Operating Procedure	標準業務手順書
$t_{1/2}$	terminal half-life	消失半減期
$t_{max}$	time to reach maximum concentration following drug administration	最高血漿中濃度到達時間
原データ		臨床試験における臨床所見、観察、その他の活動に関する元の記録、または質が保証された複写に記録されている情報で、臨床試験中に得られた結果の再現と評価に必要な情報を原データと定義する。
原資料		原データが含まれているもので、症例報告書の元となる文書、データ及び記録を指す。具体的には医師・看護師などの診療録、温度板、処方箋や輸血伝票、臨床検査値のアウトプット、放射線診断などの画像などがこれに相当する。

## 5. 倫理

### 5.1 試験審査委員会(IRB)

試験実施計画書は、各試験実施医療機関の基準に応じて試験関連書類(同意説明文書、症例報告書等)と共に、各実施医療機関の試験責任医師より医療機関の長を通じて、試験審査委員会へ提出して承認を得ている。本試験の倫理性については、各実施医療機関にて開催される試験審査委員会に諮った。各試験実施医療機関における承認日一覧は、付録 16.1.4 試験審査委員会一覧に添付する。

本試験の総括責任医師、及びプロトコール委員により委託された効果安全性評価委員会、モニタリング委員、データセンター兼信頼性調査機関の組織体制、業務内容は以下の通りである。これにより安全性上、倫理上の対応を行った。

#### (1) 効果安全性評価委員会

##### (1)-1 効果安全性評価委員会の業務内容

- ・試験実施計画書、症例報告書、同意説明文書などに対する校閲
- ・有害事象発生時の患者及びドナー、試験実施医療機関への対応に関する助言
- ・臨床試験の進行のモニター、及び安全性データ、及び重要な有効性評価項目を評価し、安全性上、倫理上の問題が発生した場合の臨床試験の継続、変更、中止の勧告
- ・その他、臨床試験の安全性、倫理性確保に必要な事項

##### (1)-2 効果安全性評価委員の氏名、所属

- ・五十嵐忠彦 (群馬県立がんセンター 血液内科)
- ・熊谷隆志 (東京通信病院 血液内科)(2003年8月6日まで)
- ・町田詩子 (旧 東京医科歯科大学大学院 口腔機能再建学分子免疫)(2003年8月6日まで)
- ・松山智洋 (国立長野病院 内科) (2003年8月7日以降)
- ・寺倉精太郎 (名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座分子細胞内科学) (2003年8月7日以降)

注:効果安全性評価委員の交代に関する試験実施計画書の改訂は、試験実施計画書第6版作成時に行った。

##### (1)-3 有害事象発現等の医学的事項に関する患者の相談先

- ・高上洋一 (国立がんセンター中央病院)
- ・各試験実施医療機関の看護師、担当医師、責任医師 但し、各試験実施医療機関において患者及び家族などから相談を受けた場合の責任者は、試験責任医師とした。各施設の試験責任医師は付表 16.1.4 試験責任医師及び他の重要な試験参加者の一覧表及び説明 に添付する。

#### (2) モニタリング委員会

##### (2)-1 モニタリング委員会の業務内容

- ・症例報告書に記載されているデータが、原資料と一致しているか、有害事象のハンドリングが適切に行われているか否かについて評価・確認し、不適切な対応が取られている場合は、総括責任医師を通じて効果安全性評価委員会に報告を行う。

## (2)-2 モニタリング委員の氏名、所属

試験実施医療機関の医師がモニタリングを行う場合は、所属施設以外の施設のみモニタリングを行うことをあらかじめ試験実施計画書で規定した。

- ・宮腰重三郎 (虎の門病院)
- ・久住英二 (虎の門病院)
- ・松村有子 (虎の門病院)
- ・森毅彦 (慶應大学)
- ・山下卓也 (都立駒込病院)
- ・森慎一郎 (国立がんセンター中央病院)
- ・金成元 (国立がんセンター中央病院)

## (3) データセンター兼信頼性調査機関

特定非営利活動法人 日本臨床研究支援ユニット(理事長:大橋靖雄)により、登録、動的割付、データ管理の外に、各医療実施機関の試験審査委員会での指摘事項や承認状況の確認、及び有害事象の情報集約と配布、各関連医薬品メーカーとの仲介などを行い、本臨床試験が安全性上、倫理上、適切に行われているかを確認した。

- ・(代表者)大橋靖雄 (日本臨床研究支援ユニット、スタットコム株式会社 理事長、東京大学)
- ・栗原雅明 (日本臨床研究支援ユニットデータセンター)
- ・酒井淳子 (日本臨床研究支援ユニットデータセンター)
- ・田原裕美子 (旧 日本臨床研究支援ユニットデータセンター)
- ・齋藤明子 (旧 日本臨床研究支援ユニットデータセンター)

### <審議結果>

試験実施計画書、症例報告書、ドナー及び患者への同意説明文書に関し、各試験実施医療機関及び各試験実施医療機関の試験審査委員会などから、表現、説明の補足、内容の不備に関する改訂の必要性が指摘され、修正した。また、試験中に新たな知見が認められ、同意書の補足資料を作成し、ドナー及び患者へ配布した。(付録 16.1.1 本試験実施計画書及びその改訂、新たな知見が発生した場合の情報参照)

## 5.2 試験の倫理的実施

本試験はヘルシンキ宣言の精神に基づき、GCP に準じて実施された。

重篤・重要な有害事象の発生、及び重要な試験実施計画書違反の発生が報告された場合は、データセンター兼信頼性調査機関が仲介し、総括責任医師に報告した後、総括責任医師の見解と共に、効果安全性評価委員会に判断が委ねられ、効果安全性評価委員 3 名の医師による審議結果に関して、文書により総括責任医師も確認した上で、試験実施医療機関の責任医師に報告し、指示に応じるよう伝えた。

本試験は 2001 年の 12 月 21 日に第一例目の患者の登録を開始しているが、試験計画の作成等の準備に関する作業は 2000 年から開始した。試験の計画当初より、試験の倫理的・科学的な実施を確保するために、議論を重ねた。この背景には、評価すべき試験薬剤の中に適応外医薬品が含まれていたこと、試験薬剤として用いる医薬品の毒性が強く、更にこれらを組み合わせることで、毒性がより強く発生する可能性があることなどの理由があった。本項では、まず試験開始当初から本報告書作成時までの間に、臨床試験実施体制と法体系がどのように変遷してきたかについて概説する。更に、試験開始当時、本試験の位置付けをどのように定義していたかという点について、何故企業主導の治験ではなく、医師主導の臨床試験として取り上げたかの経緯も含めて記載する。最後に、本試験の倫理的実施は試験期間を通じて確保されたかという点について議論を重ねた経過を記載する。

### 5.2.1 従来の臨床試験実施体制と法体系の変遷と医師主導の治験

臨床研究には、症例報告、ケースシリーズ研究、ケースコントロール研究、コホート研究などの後ろ向きに行われる調査・観察研究の他に、医薬品、医療用具、外科手術、放射線治療などあらゆる治療法、予防法の評価を目的とし、多くが介入を伴う、主に前向きに行われる臨床試験がある。臨床試験は、企業主導の臨床試験と、医師・研究者主導の臨床試験に大別できる。企業主導の臨床試験は、医薬品などの開発段階により、更に細分化される。未承認医薬品・医療用具の開発、輸入承認を目的とした申請のための臨床試験が「治験(以下、企業主導の治験と記す)」であり、既承認医薬品・医療用具の市販後の再評価、安全性情報の補充を目的とした臨床試験が「市販後臨床試験(以下、企業主導の市販後臨床試験と記す)」である。一方、医師・研究者主導の臨床試験においては、これまで、保険医療機関(特定承認保険医療機関を含む)や保険医が保険診療を行う上で守らなければならない基本的な規則を具体的に定めた厚生労働省令である、保険医療機関及び保険医療養担当規則の第 19 条(使用医薬品及び歯科材料)「保険医は、厚生労働大臣の定める医薬品以外の薬物を患者に施用し、または処方してはならない。ただし、薬事法(昭和三十五年法律第百四十五号)第二条第七項に規定する治験に係る診療において、当該治験の対象とされる薬物を使用する場合においては、この限りではない。」において、未承認医薬品などの研究的使用が禁止されてきた為、未承認医薬品・医療用具を用いた治験(以下、医師主導の治験と略す)を行う事はできず、既承認医薬品・医療用具を用いて標準的治療法の確立を目的とした臨床試験、すなわち自主研究のみ、自主的に、あるいは公的研究費を得て行われてきた。

近年、優れた新医薬品の地球規模での研究開発の促進と、患者への迅速な提供を図るため、承認審査資料の国際的ハーモナイゼーション推進の必要性が指摘され、品質、安全性及び有効性の3分野でハーモナイゼーションの促進を図るための活動として、1991年に日・米・EU三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use、以下ICHと略す)が組織された。ICHは、三極各地域から政府・規制当局及び製薬工業界の専門家を集め、様々な観点から医薬品の承認申請に係る諸問題を検討し、医薬品の臨床試験実施基準に関する国際的標準化を図るための活動を行っており、各種共通ガイドラインが作成されてきている<sup>2-5</sup>。ICHの流れから、日本においても臨床試験の実施体制や基準が整備されてきており、各種省令や関連通知などが策定されてきた。しかし、本試験計画当時は、これらはいずれも企業主導で行われる臨床試験のみに適用され、医師主導で行われる臨床試験は、例え、研究の遂行や成果の発表に関わるデータの捏造、改竄、盗用などが行われた「科学的不正行為 (Scientific misconduct)」に基づくものであっても、何ら法的な規制(罰則)を受けることなく、全て医師・研究者の裁量に任された形で行われてきた。

海外では、治療に有効である事が認められながら、日本国内で承認されていない医薬品は少なくない。以下は、造血幹細胞移植領域において、海外では標準的に使用されている医薬品の一部である。

表 5.2.1a 造血幹細胞移植と適応外医薬品

前処置関連医薬品	エンドキサン、メスナ、メルファラン、 <u>ブスルファン</u> 、 <u>リン酸フルダラビン</u>
抗菌剤	硫酸ポリミキシン B、ジフルカン、 <u>シプロキサ</u> ン、 <u>バンコマイシ</u> ン
抗ウイルス剤	ゾビラックス、デノシン、 <u>ホスカビル</u>
サイトカイン	グラン
GVHD 関連	シクロスポリン、 <u>ソルメドロール</u> 、 <u>メトレキサート</u> 、 <u>セルセプト</u> 、 <u>シムレクト</u> 、 <u>レミケード</u>

注:表中の下線の付記されていない医薬品は適応取得医薬品、下線の付記されている医薬品は適応拡大模索中の医薬品、二重下線の付記されている医薬品は適応外使用医薬品を示す。

移植前処置薬剤としての適応が取れている化学療法剤はメルファラン、エンドキサン以外に無く、治療関連合併症を想定した予防的薬剤の使用についても、ゾビラックスや硫酸ポリミキシンなどごく一部に限られているのが実情である。造血幹細胞移植領域のように、市場の規模が小さい領域では、営利を目的とする企業が医薬品開発を行い難く、医薬品の開発が進まない原因の1つとなっている。この打開策として「医師主導の治験」の概念が生まれ、この内容を盛り込んだ改正薬事法が、「薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律について(平成14年7月31日 厚生労働省発医薬第0731011号)」として施行された。そこで、医師主導で行う臨床試験実施体制に必要な倫理的事項をまとめた「臨床研究

に関する倫理指針(平成15年7月30日 医政発第073009号)」、及び医師主導の治験を実施するための基準についてまとめた「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について(平成15年6月12日 医薬発第0612001号)」が策定された。

医師主導の治験の最も重要な役割は、企業が取り上げ難い多剤併用療法、集学的治療法、及び予防法を評価する点にあり、これは国民医療への還元を行うという非営利的立場に立つ医師が主体となるからこそ、実現可能であると考えられるためである。

## 5.2.2 倫理的実施を確保するための本試験の位置づけ

ICHの流れから、本試験計画当初より、日本国内における臨床試験実施体制の整備が行われつつあった。特に、「医師主導の治験の実施の基準: 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について(平成15年6月12日 医薬発第0612001号)」の施行が予定されており、医師主導治験においても、企業主導の治験と概ね同じ水準の規定を遵守する必要について、高上らも認識していた。しかし、医薬品の輸入・販売許可を得るという営利を目的とした企業主導の治験と、広く国民医療に還元することで福祉の充実を目指し、企業が取り上げることの困難な多剤併用療法や集学的治療法、及び予防法などについて評価することを目的とする非営利的立場に立つ医師が主導となる治験では、役割が異なるために、用いる臨床試験方法論も異なる可能性があると考えた。

本試験は試験開始当初、治験、市販後臨床試験のいずれにも該当しなかった。従って本来であれば、GCP<sup>6</sup>、GPMSP<sup>7</sup>の適用対象とはならないと考えられた。これを敢えて分類するなら、がん共同研究グループにおいて標準治療確立の為に医師研究者が市販薬を用いて行っているような研究者主導研究と法的には同類であると考えられた。例えば米国においては、この種の研究者主導研究に対する規制が国家研究規制法として存在するが、日本には同様の規制は存在しない。法律家によれば、このような場合は、臨床試験の実施にあたり、違法性を問われないうために以下の違法性阻却事項を確認する事が必要であるとされている。

1. 主観的要素としての参加者(臨床試験における被験者に相当)の承諾
2. 客観的要素としての目的の正当性、手段の相当性、法益の権衡

本試験において、被験者の承諾は詳細な説明の後に文書で得られ、第1項の「参加者の承諾」は満たされたと思われる。瀬尾の分析と検討<sup>8</sup>に従えば、目的の正当性は、本研究に社会的意義が存在すれば満足される。手段の相当性は、試験の科学性・中立性・参加者に対する危険回避の体制と適切な補償制度が存在すれば満足されると考えられる。最後に、本研究が社会的意義を有するなら、社会的利益寄与行為としての法益の権衡は確保されていると考えられる。

最後の社会的利益寄与行為については、本試験の目的のひとつとして、前処置療法の有用性が確認できた場合、将来的にリン酸フルダラビンの輸入販売会社に対して適応拡大申請を要請することを念頭におくこととしていた。この場合、治験を独自に進めるべき立場の適応外医薬品を提供する製薬企業と、研究

者側としての医師間に、特別な利害関係が無いことの証明が必要となる。そこで、適応拡大を目指している医薬品であるリン酸フルダラビンの輸入販売会社であり、試験薬剤の提供に関し、協力が得られた日本シエーリング株式会社のこれまでの経緯、及び本班研究との関りについても、ここに明記する。尚、もう一つの前処置薬であるブスルファンについては、前処置薬剤としての適応は取得していなかったものの、造血器疾患に対する化学療法薬剤としての適応は既に取得していた為、まずはリン酸フルダラビンの適応を取得することが先決であると判断した。

本邦では、移植前処置薬の1つであるリン酸フルダラビンは、日本シエーリング株式会社が1999年11月に「貧血または血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病」を効能・効果として承認を受け、2000年4月から販売を開始している。日本シエーリング社では、リン酸フルダラビンの同種造血幹細胞移植における前処置薬としての有用性に着目していたが、以下のような理由から適用拡大を目指した自社での治験を断念していた。

- 1) 日本において企業主導の治験を実施する場合、造血幹細胞移植領域では適用外使用の薬剤が多いため、これらを販売している製薬会社(他社)に承諾を得る必要があること。特に前処置薬として併用する薬剤については、薬事規制上、治験薬として取り扱う必要があり、他社と共同開発などの協力を得なければ実施できない。これを実施するためには、経済的、知的財産権など、種々の利害関係が発生することから、現時点において、開発が非常に困難である。
- 2) 日本において企業主導の治験を実施する場合、治験実施医療機関における特定療養費の解釈は様々である。「保険医療機関及び保険医療養担当規制の一部改正に伴う実施上の留意事項について(平成8年3月8日 保険発第22号)」により通知された。これによれば、治験の特定療養費の支給対象となる期間について、「治験の対象となる患者ごとに当該治験を実施した期間とする」の記載によれば、特定療養費<sup>註1</sup>は、治験薬の投与期間中の費用についてのみ当該治験薬の開発を実施する製薬企業に請求されるべきであるが、施設によっては試験の観察期間中に発生した各種検査費用に加え、入院費用まで製薬企業に請求しているというのが現状である。更に、適用外の医薬品を併用することが多く、これらが正式に保険請求できないことから、製薬企業が予め当該適応外医薬品の製薬企業に了解を取り、一括購入して施設に配布する、あるいは施設で購入した薬剤費を保険請求せず、会社に請求するというようなことも発生している。以上より、造血幹細胞移植の場合は、血液学的な生着が確認されるまで、あるいは生着を確認した後、移植後100日程度までの入院費用を含む治験費用、適応外医薬品の薬剤費などが全て製薬企業に請求される可能性が高く、膨大な開発費用を回収することが期待できないことから、収益性の見込みが立たない。

注 1: 特定療養費について解説を加える。

特定療養費制度とは、保険診療と保険外診療の混在した診療(混合診療)に保険給付を認める制度であり、高度先進医療などで適応されている。医療全体にかかる費用のうち、基礎的部分については保険給付をし、特別サービスの部分を自費負担とすることにより患者の医療選択肢を広げることとなっていた。

平成 8 年 4 月 1 日より、治験に参加する患者の診療に係る費用について、治験を依頼した企業が負担する費用と、医療保険でまかなわれる費用とに、診療報酬上区分されることが厚生省令と保険局の通知により示され、その費用分担は、健康保険上は治験に係わる診療の特定療養費制度として取り扱われることになった。この制度が治験に適用されることになった為に、治験を依頼する企業側が負担すべき費用の定義が、「保険医療機関及び保険医療養担当規制の一部改正に伴う実施上の留意事項について(平成 8 年 3 月 8 日 保険発第 22 号)」により通知された。これによれば、治験の特定療養費の支給対象となる期間について、「治験の対象となる患者ごとに当該治験を実施した期間とする」旨の記載がなされている。その後、「治験に係る診療の特定療養費化について(平成 9 年 1 月 31 日 厚生省保険局医療課)」の事務連絡が通知され、企業側の支給の範囲がやや具体的に示されている。日本製薬工業協会により編集された「治験に係わる診療の特定療養費制度について」にも解説されており、治験期間とは、治験薬剤を投与または注射している期間で前観察や後観察期間は含まれないこと、その間の全ての検査・画像診断の費用と、一部の投薬・注射の費用を企業が負担することとの記載がある。

一方、本試験の総括責任医師である、国立がんセンター中央病院の高上洋一らは、1999 年より Slavin らの方法<sup>9</sup>に変更を加えた前処置レジメンでミニ移植の検討を開始していた。Slavin らの前処置療法のリン酸フルダラビンを同じ purine nucleoside 誘導体に属する cladribine に置き換えてミニ移植を実施し、高齢者や臓器障害を有する患者においても安全に移植を試行することが可能であることを確認した<sup>10</sup>。海外の知見と、自施設におけるこの結果を基に、高上らは、高齢者や臓器障害を有する患者のうち他の治療法では治癒や長期生存の可能性が低く、唯一幹細胞移植が根治的な治療選択であるものの、年齢制限等のためにその適応にならない患者に対しても、安全に実施できる可能性のある、この骨髄非破壊的同種移植を日本においても早く確立し、その前処置薬であるリン酸フルダラビン及びブスルファンの適用拡大を推進することが必要であると考えてきた。

1999 年 2 月に、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長より通知された『適用外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて(医薬審第 104 号)』では、適用外使用されている医療用医薬品について、関係学会等から要望があり、その使用が医療上必要と認められ、健康政策局研究開発振興課より当該効能または効果等の追加等について検討するよう要請があった場合には、臨床試験



等の実施及びその試験成績等に基づく必要な効能または効果等の承認事項一部変更承認申請を考慮することを明らかにしている。また、以下の場合には、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく、当該資料により適応外使用に係る効能または効果等が医学薬学上公知であると認められる場合には、それらを基に当該効能または効果等の承認の可否の判断が可能であることを示している。

- 1) 外国[本邦と同等の水準にあると認められる承認の制度またはこれに相当する制度を有している国(例えば、米国)をいう。以下同じ。]において、既に当該効能または効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、その審査当局に対する承認申請に添付されている資料が入手できる場合
- 2) 外国において、既に当該効能または効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文または国際機関で評価された総説等がある場合
- 3) 公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合

高上らは、平成12年8月に、日本シエーリング株式会社、ワイス株式会社及びノバルティスファーマ株式会社に対して、リン酸フルダラビンをベースとしたミニ移植について、公的な研究事業である厚生科学研究費補助金(現、厚生労働科学研究費補助金)による班研究において臨床試験を実施し、新しい治療法を確立するとともに、移植前処置としての適用拡大を図ること計画を提案した。その後、高上は、当時、所属した「造血幹細胞の自己修復能力、再生能力を利用した治療法の開発と普及に関する研究班(小寺良尚班長)の厚生科学研究費補助金「ヒトゲノム・再生医療等研究事業」を担当していた厚生省(現、厚生労働省)健康局疾病対策課臓器移植対策室に働きかけ、(1)医薬品を製薬会社から無償提供を受けることの妥当性、(2)班研究という公的研究費で行った試験を医薬品の適用拡大の申請に利用することの是非について検討を依頼した。その結果、臓器移植対策室は審査管理課をはじめとする関係各課と協議し、(1)無償提供に関しては、公務員個人に提供されるものではなく、厚生省研究班を通じて患者個人に提供されるものであるために可能であること、(2)班研究のデータを医薬品の適用拡大の申請に利用することについては、医薬品の適応拡大は、あくまでも製薬企業の責任において治験として行うことを原則とするものの、製薬企業に治験を行う意思がなく、また、特定の患者に当該医薬品を使用することの有効性、安全性が既存の知見に照らして妥当であり、当該研究に参加する施設の倫理委員会における承認を得ている場合には、厚生労働省の研究事業の対象となりうること。さらに、厚生科学研究事業の研究成果(臨床研究成績)を薬事法に基づく当該医薬品の未承認効能等の承認申請の際に利用することについては、当該臨床研究成績が、信頼性に問題のないものであること等が前提となり、具体的には以下の点に留意する必要があるが、基本的に班研究に基づいた医薬品の適用拡大の申請が可能である旨の回答を平成13年1月に得ている。

1) GCP に準拠して試験計画が立案され、実施されていること。

2) 診療録等の生データが保存されており、医薬品の申請者が生データへのアクセスも含めて当該データを利用できること。

なお、この厚生労働省の見解は、平成 13 年 6 月 16 日に開催された「日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG : Japan Clinical Oncology Group) の定例委員会の席上で厚生労働省からの正式見解として提示されている。

その後、高上は、上記の当局の見解を受けて、平成 13 年度の「ヒトゲノム・再生医療等研究事業」厚生科学研究費補助金に対して、「骨髄非破壊的前処置療法を用いた同種造血幹細胞移植の開発 ～骨髄非破壊的前処置療法の有用性、ならびに急性 GVHD の予防方法に関する検討～」に関する研究を申請し、高上洋一班長としての班研究が採択された。申請書には、「当該班研究において、骨髄非破壊的前処置療法を用いた同種造血幹細胞移植の有用性(安全性・有効性)が確認された場合には、他に有効な治療法がない多くの患者を救済することを目的として、前処置療法に用いた薬剤の輸入販売会社に対して適応症追加申請を行うように要請する。これにより、班研究成果の社会への還元を図る」ことを明記している。

高上は、前処置薬剤の各製薬企業に正式な協力の要請を行い、日本シエーリング株式会社より当該班研究に対して、リン酸フルダラビンの無償提供を受けることとなった。ただし、提供に際しては、試験実施計画書(案)を受領し、医療用医薬品公正競争規約の運用基準に関して、「医療機関等及び医療担当者に対する医学・薬学等の研究の援助、社会福祉その他の公益目的のために行う寄付は、医療用医薬品の取り引きを誘引する手段として提供するものではなく規約で制限されない」ことを確認するとともに、提供する薬剤の外箱に、「当該班研究の以外の使用を禁じるとともに、保険請求は出来ない」旨を記載したシールを貼付した。

これらの経緯から、将来的な患者に対する社会的貢献を第一義目的とし、本研究班と日本シエーリング株式会社との間の不当な利害関係が発生しない倫理的な形で、本研究実施の体制と立案に着手することが出来、現在に至っている。

以上より、違法性阻却の要因は確認できたと考えた。

### 5.2.3 倫理的実施

本試験実施計画書において、本研究の対象は、参加施設において治療を受ける患者のうち、他の治療では治癒や長期生存の確率が低いような病気や病状であり、同種造血幹細胞移植の適応であると考えられる状態にあるにもかかわらず、高齢であるがために通常血縁/非血縁者間同種造血幹細胞移植の適応にならない患者と定義した。従って、試験参加による付加的な物理的負担は通常造血幹細胞移植療法に比較して軽微であると考えられた。国内においては、まだ研究的段階の治療法であるという心理的負担が大きい可能性が予想されたが、事前に試験内容を熟知させ、自由意志による同意を得る過程を通じ、

この問題は回避できたと考える。

試験薬剤に関するこれまでの使用成績と安全性情報については、製薬企業(日本シエーリング株式会社、ワイス株式会社、ノバルティスファーマ株式会社)、研究班、及び情報の仲介役としてのデータセンター兼信頼性調査機関の3者間で機密保持契約を締結し、定期的に必要十分な情報の授受を行うことを、予め決定していた。少なくとも3ヶ月に1回の割合で製薬企業から新たに国内外で発生した重篤・重要な有害事象情報を入手し、試験開始前、及び試験開始後は、適時に総括責任医師をはじめとして、各試験実施医療機関において患者の治療に当たる医療従事者、患者へ十分に周知させるために情報配信を徹底した。反対に、班研究中に発生した重篤・重要な有害事象については、試験薬剤との関連性が否定できない場合に、各製薬企業が厚生労働省に報告できるよう、データセンター兼信頼性調査機関が仲介し各製薬企業に報告した。

尚、本試験開始前から、重篤な骨髄抑制などの副作用が、薬効の裏返しとして発生することが十分に予想されていたが、本試験への参加を呼びかけた実施医療機関の設備及び医師は、迅速かつ適切な対応が可能である能力を持ち合わせていると判断し、これについては急送的に報告すべき重篤・重要な有害事象の対象には含めず、定期的な報告にとどめるとの措置をとった。

本試験は、現在までの医学的知見と患者の疾患の状態を鑑み、患者にとって有用な治療法であると判断されて実施した。現時点ではこの治療法は確立されていないことから、本試験に関連した死亡を含む健康被害はやむをえず発生することが試験開始当初から予測され、これについては、患者・ドナーへの説明を行う際に、必ず周知させた。

通常、健康被害に対する治療費等の補償金は医薬品副作用被害救済制度に基づいて支払われるが、抗がん剤、免疫抑制剤などの薬剤は、適応内・適応外の如何に関わらず当該制度対象外医薬品のため、本試験に起因した健康被害に対する金銭的な補償は不可能であると判断したが、これに対しては各実施医療機関の医師により、医療(治療による)補償を行うこととした。また、各実施医療機関における試験責任医師は、本試験に起因する健康被害による賠償責任が生じた場合の履行措置として、医師賠償責任保険に加入した。患者にとり、本試験に参加することで被害を受ける可能性は否定できないが、上記の措置に伴う試験参加のメリットは十分に存在したと考える。

試験実施期間を通じて、倫理的な問題の発生については、患者及びドナー、試験実施医療機関、その他公的機関などからの報告はなかった。

以上より、本試験は倫理的に実施されたと考える。

## 5.3 患者への情報及び患者の同意取得

### 5.3.1 同意説明文書、同意書

患者から試験への参加同意を得るために用いる同意説明文書、及び同意書を作成し、用いた。試験責任医師または分担医師は、全ての患者及びドナーに対し、本同意説明書を用いて説明を行い、全員より

仮登録前に同意書を入力している。

### 5.3.2 同意取得の時期と方法及びその説明内容

試験責任医師または分担医師は患者本人及びドナーに本試験(臨床試験)の開始にあたって、下記の内容について説明した。説明・同意文書(付録 16.1.2 同意説明文書)は説明の前、または説明する時に患者本人及びドナーに手渡した。本試験の参加については、患者及びドナーの自由意志による同意を文書で得た。患者及びドナーは同意をする際、試験の内容等を十分に理解した上で、自由意思により同意文書に署名・捺印、及び日付を記入した。また、同意文書には、説明を行った試験責任医師または分担医師も記名捺印または署名し、日付を記入し、同意文書の写しを患者に渡した。試験責任医師または分担医師は、同意に関する記録として同意文書を患者の診療録と共に保管した。

説明内容は以下の通りである。

- 5.3.2.1 この臨床試験は、高齢であるために通常の方法では副作用が強すぎて同種造血幹細胞移植が行えない患者に対して、前処置療法を工夫して移植術を施行すること。ただし、55歳以下の場合には施設により通常と同種造血幹細胞移植を行っていることもあり、その優劣は不明であること。
- 5.3.2.2 この臨床試験では、より副作用が少ないと考えられる抗癌剤を組み合わせた新たな前処置療法を行うこと。副作用を防ぐための万全の予防策はとるものの、依然致命的な合併症を完全に防ぐことはできないこと。移植術後の再発や移植片拒絶の発生が増加することも予想されるが、これに対しては同一ドナーから採取したリンパ球輸注を行うこと。
- 5.3.2.3 費用負担が通常の前処置療法と比較して増えることはないこと。
- 5.3.2.4 この臨床試験への参加は自由で、参加しなくても不利益は受けないこと。
- 5.3.2.5 この臨床試験へ参加した場合でも、いつでもやめられること。ただし、術前療法開始後の場合は、安全のために本プロトコールに記載された治療は継続される。
- 5.3.2.6 仮登録を行った後に、本登録前の最終検査で不適合となる可能性があること。
- 5.3.2.7 プライバシーや医療記録は守秘されること。
- 5.3.2.8 GVHD 予防の最適な方法は不明であるため、GVHD 予防方法が無作為に割り付けられること。
- 5.3.2.9 本臨床試験の試験期間中に試験運営事務局または非営利の第三者機関(Non Profit Organization 以下 NPO)である信頼性調査機関及び実施医療機関の審査委員会による原資料の調査が行われること。さらに前処置療法に用いた薬剤について適応症追加申請を行う際にはその薬剤を製造する製薬会社の開発担当者による原資料の閲覧、及び規制当局による査察、調査が行われる可能性があること。そのいずれの場合もプライバシーや医療記録は守