

秘されること。

5.3.2.10 補償に関する説明。

5.3.2.11 ドナーに対する末梢血幹細胞採取の方法、及び予想される不利益。

5.3.2.12 適格性確認のために必要な検査項目の一部が他施設で施行され、かつ侵襲性が大きく、医療費が高額である場合など、止むを得ない状況下においては、病院長間の承諾の上、本試験のデータに利用する可能性があること。

## 6. 試験実施体制、管理組織及び研究費

### (1) 試験総括責任医師

高上洋一 (国立がんセンター中央病院)

本試験に関わる業務を統括する医師。

### (2) 試験責任医師、試験分担医師

各施設より任命(付録 16.1.5.1 本試験に関する試験審査委員会の承認を得ている施設の一覧、及び試験責任医師、担当医師の一覧 参照)

参加各施設で、試験に関わる業務を分担し、運営事務局との連絡を行う。

### (3) 運営事務局責任者

神田善伸 (東大病院無菌治療部)

運営事務局の業務の責任医師

### (4) プロトコール委員

神田善伸 (東大病院無菌治療部)

上昌広 (国立がんセンター中央病院)

森慎一郎 (国立がんセンター中央病院)

プロトコールの作成、改変を行う。試験終了後に統計解析担当者とともにデータの取り扱い、医学的判断に関する協議を行う。

### (5) モニタリング委員

宮腰重三郎 (虎ノ門病院)

久住英二 (虎ノ門病院)

松村有子 (虎ノ門病院)

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)

症例報告書に記載された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確認する。

なお、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とする。

(6) 統計解析担当者、責任者

責任者:大橋靖雄 (東京大学医学部健康科学・看護学科、生物統計学/疫学・予防保健学、stattコム株式会社 会長兼取締役)

担当者:齋藤明子 (旧 東京大学大学院医学系研究科、生物統計学/疫学・予防保健学  
現 ダナファーマー癌センター リサーチフェロー)

大津洋 (東京大学 クリニカルバイオインフォマティクス)

プログラミング担当者:吉永陽子 (stattコム株式会社)、矢田徹(イーピーエス株式会社)

割り付け担当者:川戸美由紀 (旧 東京大学 生物統計学/疫学・予防保健学

現 藤田保健衛生大学医学部衛生学 助手)

統計解析計画書の作成を行う。採否のデータ判定をプロトコール委員と共に行い、試験終了後は統計解析の実施責任者となる。

試験実施計画書の記載は、齋藤・大橋が担当した。中間レビュー・中間解析用の主要な解析については大津・大橋が担当し、プログラムはstattコム株式会社が行った。中間報告書用の探索的解析については齋藤・大橋が担当し、プログラミングはイーピーエス株式会社が行った。

(7) 効果安全性評価委員会

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)

試験の進行、安全性データ及び重要な有効性評価項目を評価し、総括責任医師に試験の継続、変更、または中止を提言する。

(8) 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

代表者 大橋靖雄

プロトコール、同意説明文書、症例報告書の作成・改定協力及び支援、登録、動的割付、データ管理、有害事象の情報集約と配布、及び本試験が倫理的かつ科学的に、適切に行われているか否かについて確認する。

(9) 製薬企業との情報授受契約

日本シエーリング株式会社

ワイス株式会社(2003年12月以降、日本ワイスレダリー株式会社より社名変更した。本報告書中では変更後の社名を使用する。)

ノバルティスファーマ株式会社

安全性情報に関する情報授受について、機密保持契約を締結し施行した。

#### (10) 検査会社との情報授受契約

大塚アッセイ株式会社(2002年9月以降 株式会社ビー・エム・エルと合併したため、社名変更となった。本報告書中では、変更後の社名を使用する。)

施設間の検査値の標準化を目的とし、CD34 陽性細胞数、キメリズム解析について上記の会社に検査を依頼した。

#### (11) 総括報告書作成

責任者:大橋靖雄 (東京大学大学院 医学系研究科 生物統計学/疫学・予防保健学)

担当者:齋藤明子 (ダナファーマー癌センター リサーチフェロー)

責任者の監督下で、総括報告書の作成を行った。

#### (12) 薬剤管理事務局

責任者 高上洋一 (国立がんセンター中央病院)

試験薬剤を保管・管理し、本登録適格症例の連絡を受け、試験実施医療機関に必要な部数交付した。

本試験は「厚生労働科学研究費補助金 ヒトゲノム・再生医療等研究事業」を受けて実施された。

## 7. 緒言

### 7.1 同種造血幹細胞移植とその合併症

従来の骨髄破壊的造血幹細胞移植術では、抗癌剤投与量を骨髄以外の臓器に重篤な障害の発生する一歩手前の極量まで増量させる、あるいは全身放射線照射(total body irradiation; TBI)を併用するなどの、いわゆる骨髄破壊的(marrow-ablative)な移植前処置療法(移植前処置、conditioning regimen)を行い、腫瘍細胞を根絶(total cell kill)させることに主眼が置かれていた。この強力な治療に引続いて正常な造血幹細胞を経静脈的に輸注すると、幹細胞はすぐに骨髄に定着し、やがて患者の体内で分裂と増殖を繰り返して正常な造血機能を再構築することが出来る。幹細胞移植術には大別して、自己の幹細胞を用いる自家(autologous)移植術と、ヒト組織適合抗原(Human Leukocyte Antigen; HLA)が完全またはほぼ一致した正常ドナーの幹細胞を用いる同種(allogeneic)移植術がある。造血幹細胞の供給源として骨髄を用いる場合を骨髄移植術、末梢血から幹細胞を採取する場合を末梢血幹細胞移植術という。

特にHLA 適合ドナーからの同種骨髄移植は、国内では1980年代から白血病などの造血器腫瘍や再生

不良性貧血に対する治療法として検討が開始され、その後も治療関連毒性を減少させるための技術改良が進められ、今や多くの造血器腫瘍に対する標準的治療の一つとして発展してきている。急性白血病患者に対して第一寛解期に骨髄移植を行うと、半数以上が長期無病生存することが可能である。また、化学療法では根治が得られない慢性骨髄性白血病に対しては、現在骨髄移植が唯一の根治的治療であり、診断後一年以内に移植が施行されるならば患者の 60-70%は治癒が可能となる。

しかしこのような骨髄破壊的前処置療法を用いた造血幹細胞移植の最大の障害は、移植片対宿主病 (graft-versus-host disease; GVHD, ドナー由来の白血球が患者の臓器を異物と認識して攻撃する病態)、強力な移植前処置療法による腎臓、心臓や肝臓など重要臓器の機能障害、間質性肺炎、重度免疫不全状態における細菌、真菌やウイルスによる重症感染症などの治療関連合併症が多く発生することである<sup>11</sup>。特に 50 歳以上の症例や、移植前に既に肝臓、心臓や腎臓などの臓器機能障害を有する症例では、これらの合併症の頻度と重症度が極めて高くなるため、いかに幹細胞移植が唯一の根治的治療選択であると判っている場合でも、危険性が高すぎるため移植は行われていない。このため骨髄破壊的前処置療法を用いた造血幹細胞移植療法の恩恵が得られるのは、50 歳以下の比較的若年症例、かつ臓器機能障害や重篤な合併症を有さないような、少数の患者のみに限られていた。

## 7.2 同種造血幹細胞移植による癌根絶のメカニズム

このように、骨髄破壊的前処置療法を用いた造血幹細胞移植術では、超大量の強力な術前療法によって dose-response 効果を示す難治癌が根絶されることにより効果が得られると考えられていた。しかし最近に至って、これを覆す所見が得られている。

第一に、白血病においては軽度の GVHD が発生した場合のほうが、全く起こらなかった場合に比べて再発率が低下する事実がある<sup>12</sup>。この効果を移植片対白血病 (graft-versus-leukemia: GVL) 効果と呼ぶ。更に骨髄から T 細胞を除去して移植すると GVHD は少なくなるものの、特に慢性骨髄性白血病においては白血球の再発が極めて多くなり、また移植片拒絶の頻度も高くなって、その効果は相殺される。これらの事実を通じて、ドナー由来のリンパ球、中でも T 細胞には GVHD を起こすという不都合な側面もある反面、移植片の生着を促進する働きと抗腫瘍効果もあると考えられるに至った。つまり骨髄移植などの同種造血幹細胞移植後の治療成績は、GVHD などによる治療関連毒性と白血病再発による死亡率とのバランスで決まるとの認識が広まった。実際に、同種骨髄移植の抗腫瘍作用は前処置療法としての化学療法や TBI よりも、むしろ GVL 効果によるものが大きいとする指摘もある<sup>12,13</sup>。

第二に、これらの事実に基づき 1990 年に Kolb らのグループは、同種骨髄移植施行後に再発した慢性骨髄性白血病患者を対象としてドナーリンパ球輸注 (donor leukocyte infusion: DLI) を施行し、多くの患者が再度の寛解に導入できることを示した<sup>14</sup>。この後に Kolb ら<sup>14</sup>、あるいは Collins らのグループによって大規模共同研究も行われ<sup>15</sup>、今や DLI の抗腫瘍効果は世界中で広く確認されるところとなった。同種骨髄移植後に再発した白血病が DLI に反応するという事実は、この疾患のコントロールに同種リンパ球を介した抗

腫瘍免疫が重要な役割を占めていることを改めて明示している。以上より、同種移植を成功させるためにはドナー由来の細胞(造血幹細胞とリンパ球)を十分に定着させることが最も重要となる。

### 7.3 新たな移植法(Mini-Transplantation)とその理論的裏づけ

同種骨髄移植施行直前に行う大量抗癌剤療法や全身放射線照射の意義は腫瘍細胞の根絶にあるということも前述したが、同時にもう一つの意義として、ドナー由来の造血細胞が定着するための骨髄内の空間(niche)作りと免疫抑制にあると長い間考えられていた。しかし最近のいくつかの実験や臨床経験では、生着を起こさせるためには骨髄中に niche を作ることは必須ではなく、むしろ大量の造血幹細胞を移植するか、または十分な免疫抑制を行うだけで良いとの基礎データが多く示されて<sup>16-18</sup>、骨髄移植時の治療関連毒性の主原因である強力術前療法や極量の全身放射線照射を避け得る方法が示唆されるに至った。臨床的には、強力な免疫抑制効果を有するものの、その他の臓器毒性が少ないリン酸フルダラビンや cladribine(2-chlorodeoxyadenosine)などのプリン誘導体を用いることで、従来の術前療法と比較して治療関連毒性が軽い、いわゆる“non-myeloablative”(骨髄非破壊的)な薬剤を用いて同種移植を行う新しい方法を、“mini-transplantation”(ミニ移植)と称する。

### 7.4 ミニ移植の臨床試験について

現在、標準的な術前療法として、1) ブスルファン(16 mg/kg)とシクロホスファミド(120 mg/kg)、あるいは 2) シクロホスファミド(120 mg/kg)と全身放射線照射(12 Gy)が用いられている。これに対して現在までに複数のグループが、75 歳までの高齢者や明らかな臓器機能障害を有する高リスク群症例を対象に様々な術前療法を用いたミニ移植を行っている<sup>9,19-23</sup>。特に通常リスクの患者を対象とした Slavin の報告では、リン酸フルダラビン 30 mg/m<sup>2</sup>/day x 6、抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン(Antithymocyte globulin; ATG)及びブスルファン 8 mg/kg で術前療法を実施し、1年生存率、無病生存率が 85%、81%という成績をあげている<sup>9</sup>。更に彼らは、1999年3月に開催された第25回欧州造血細胞移植学会で77例の追跡結果を発表し、粘膜障害、肝静脈閉塞症(Veno occlusive disease; VOD)、あるいは敗血症などの重症合併症がほとんどなく、非血縁HLA一致ドナーからの移植合併症の高リスク群も含めて、移植後100日の治療関連死亡が4%と低いために本法を安全に施行できたと報告している。抗腫瘍効果については、第42回米国血液学会で、21症例の第一慢性期あるいは安定した第二慢性期の患者に上記レジメンでミニ移植を行い、全例に速やかなドナー型完全キメラの獲得を認め、2例がGVHDで死亡した他は、全例が分子生物学的レベルでの寛解を維持しているというデータを発表している<sup>24</sup>。

骨髄非破壊的な術前療法を用いるミニ移植では、抗腫瘍効果が弱いために移植後の白血病再発が増加する懸念があるが、不幸にして再発をきたした場合はDLIで対処可能と考える。その他の問題としては、ドナーと患者(レシピエント)由来の造血細胞が混在する、いわゆる混合キメラ状態があり、ドナー由来細胞が減少する場合には、やがて移植片の拒絶が生じて患者の血球が減少する。Slavinらはこの混合キメラに

対しては、免疫抑制剤の減量を行いドナー由来のリンパ球を活性化することで対処可能と報告している<sup>12)</sup>。この方法が効かない場合は、白血病再発時と同様に DLI が有効となる<sup>25,26)</sup>。最低で  $1 \times 10^7$  /kg の CD3 陽性細胞を輸注することで混合キメラを改善することが可能であるとされている<sup>25)</sup>。

日本国内の臨床試験としては国立がんセンター中央病院でこれまでに 24 例のミニ移植を行っている。術前療法は Slavin らの方法に変更を加えたもので、彼らの術前療法のリン酸フルダラビン  $30 \text{ mg/m}^2/\text{day} \times 6$  を同じ purine nucleoside 誘導体に属する cladribine  $0.11 \text{ mg/kg} \times 6$  に置き換え、さらに ATG については Slavin らがウマ由来の ATG を用いているのに対し、国立がんセンターではウサギ由来の ATG を用いている<sup>10)</sup>。当初、ATG  $2.5 \text{ mg/kg/day} \times 4$  の投与を行い、早期に安定した完全キメラが得られることから、HLA 一致同胞からのミニ移植においては ATG を 2 日間のみの投与に減量し、さらに現在では ATG を用いずに、cladribine とブスルファンのみの術前療法でミニ移植を行っている。少数例ながら、ATG を含まない術前療法でも早期に完全キメラを得ることに成功している。ドイツ、スペインのグループも、HLA 一致同胞からのミニ移植においては ATG を用いずに、リン酸フルダラビンとブスルファンのみで前処置を行い安定した生着を得ている<sup>27)</sup>。これらの報告を契機に、プリン誘導体を用いた骨髄非破壊的前処置療法による造血幹細胞移植の臨床応用が世界的に広まってきた。尚、ATG の投与については、患者免疫を抑制し、ドナー細胞の生着を早める効果と GVHD を予防する効果が得られると考えられるが、一方で移植後の免疫回復を遅らせる可能性<sup>28)</sup>や GVL 効果を妨げる可能性がある<sup>29)</sup>と指摘されていることから、移植前処置療法のレジメンに ATG を加えるべきか、加える場合はその最適投与量について議論が必要な段階である。

## 7.5 同種末梢血幹細胞移植術について

同種末梢血幹細胞採取では健常ドナーに顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を注射して幹細胞を増やしてから採取する必要があるものの、全身麻酔を施す必要のある骨髄採取と比較して受容し易いとのコンセンサスが発表されている<sup>29)</sup>。また 1999 年 3 月に開催された第 25 回欧州造血細胞移植学会で発表されたデータによると、欧州グループにおいて施行される同種移植全体の 40% が同種末梢血幹細胞移植術となっており、年間施行数は 2000 例近くにもなっている。また、世界最大の移植センターである米国シアトルのフレッドハッチンソン癌センターや M.D. Anderson 癌センターで行われる同種移植の大部分は末梢血幹細胞移植となっている。患者の立場から考えても、末梢血幹細胞移植では移植後の造血回復が速くて合併症も少ないことが示されている<sup>30-33)</sup>。末梢血細胞には骨髄中の 10~100 倍ものリンパ球が含まれるため、当初は骨髄移植と比較して GVHD の発生率や重症度が高まることが懸念された。しかし現在までの検討では、急性 GVHD の頻度は骨髄移植後と比較して大きな差はないと考えられている<sup>23-26)</sup>。一方、慢性 GVHD の頻度は増加することが示されているが、これは移植後再発の低下につながり、移植後の生存率が改善することが示唆されている<sup>33)</sup>。上述のように同種免疫反応によって白血病の根絶と移植片の生着を図るミニ移植にとっては有利な移植法となりえる。(但し、末梢血幹細胞を用いた造血幹細胞移植後の、国内における GVHD の頻度・重症度、長期的な生存に関する十分なデータが蓄積されていない状況であ

り、厚生労働省がん研究助成金「非血縁者間の同種血液幹細胞移植による悪性腫瘍の治癒率の向上に関する研究」を受けて行われる「成人白血病に対する HLA 一致同胞ドナーからの同種骨髄移植と同種末梢血幹細胞移植の臨床第 III 相非盲検無作為比較試験(原田実根班長)」による検討が現在行われている最中である。)

## 7.6 ミニ移植後の急性 GVHD の発症について

移植術前療法に伴う組織障害に由来するサイトカインの放出が急性 GVHD の発症に関連しているという仮説から、術前療法を弱くしたミニ移植では急性 GVHD が減少することが予想された。また、ドナー細胞と患者細胞との混合キメラ状態が生じやすいことも急性 GVHD が減少する方向に働く可能性がある。しかし、実際には、急性 GVHD の発症頻度は通常の移植と比較して大差は無いという報告がある<sup>9,19-23</sup>。その一因として、ミニ移植の場合は、GVL 効果を十分に得るために、GVHD 予防を弱くしたり、あるいは GVHD 予防の早期中止を試みたりしていることが考えられる。しかし、ミニ移植においても GVHD は最も重篤な移植合併症であり、どのような GVHD 予防方法が最適であるかは、未解決の問題である。フルダラビンとブスルファンを用いたミニ移植においても、Slavin らはシクロスポリン単剤での GVHD 予防を行っているのに対して<sup>9</sup>、ドイツのグループはシクロスポリンとメトトレキサートあるいはミコフェノールを併用した GVHD 予防を行っている<sup>27</sup>。特に、GVHD に対する予防効果の期待できる ATG の投与を省いた場合には、より GVHD の頻度が高くなることが予想される。国内で広く用いられている、シクロスポリン単剤による GVHD 予防とシクロスポリンとメトトレキサート併用による GVHD 予防のいずれが優れているかは結論が出ていない。本試験ではこの部分を明らかにする必要もあると考えられる。

## 7.7 本試験計画の経緯

日本国内の臨床試験として、国立がんセンターが中心となり、前述の如く Slavin らの方法に変更を加えた前処置療法でミニ移植の検討を開始し、高齢者や臓器障害を有する患者に対しても安全に移植が施行可能であり、効果も期待できる可能性があることを確認してきた<sup>10</sup>。海外の知見と、自施設におけるこの結果を基に、唯一幹細胞移植が根治的な治療選択であるものの、年齢制限や臓器障害等のためにその適応にならない患者に対して、安全に実施可能な骨髄非破壊的同種移植を日本においても早く確立することが重要であるとの認識が高まり、その為には前処置薬剤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取得し、患者に適切な医療が提供できる状況にすることが必須であるとの考えに至った。

本来、医薬品の開発は当該医薬品を製造・販売する製薬企業が担当すべきものであるケースが多いが、5.2.2 倫理的実施を確保するための本試験の位置づけ の項に詳述したように、本試験のような適応外医薬品の併用が多く、また造血器悪性腫瘍患者という将来的な市場が確保されにくい領域で用いられる薬剤を対象とした場合、製薬企業が消極的にならざるを得なかったという背景があった。医師主導の臨床試験の最も重要な役割は、営利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ているためである。このように医薬品開発に必要な臨床試験のうち、営利企業が行い難い臨床試験の領域こそが、まさに医師主導臨床試験の対象となるべきであるとの考えに基づき、本試験を立案するに至った。

## 7.8 当該班研究の質確保のための組織化

本試験の準備とほぼ時を同じくして、東京大学の橋本靖雄教授が、「統計・情報処理及び品質保証の観点から、我が国の臨床研究、特に公的研究費に基づく臨床・免疫研究の質の向上に寄与する事業を行い、もって我が国の保健・医療の増進に寄与する」ことを目的とし、特定非営利活動法人：日本臨床研究支援ユニット(Japan Clinical Research Support Unit; J-CRSU, 平成 13 年 5 月に東京都より認可)を設立した。

J-CRSU では、本試験に対し、以下に示す業務を受託し、試験の実質的な運営を行うことで班研究を支援することとなった。(下記に示す各項目に関する具体的な内容については、9.6 データの品質保証 の項に後述する。)

1. 試験計画書及び症例報告書の作成支援、配布
2. 登録・割り付け業務
3. データマネジメント業務(試験の進捗管理なども含める)
4. 安全性情報のハンドリング(有害事象・併用薬剤)業務
5. 信頼性調査業務(説明会、モニタリング、監査など)
6. 統計解析業務及び報告書作成

各種業務に必要な標準業務手順書(Standard Operating Procedure; SOP)の作成も含まれる。

上記は通常の臨床試験、治験などでも標準的に行われる業務であるが、本試験のように稀少疾患を対象とした臨床試験を多施設共同試験として行う場合には、施設数を増やす必要があり、これに伴う様々な問題があることが分かっていた。まず、試験実施計画書を作成するにあたり、科学性・倫理性を確保するために、医学的根拠の認識を統一させる必要があり、多くの医療関係者と意見を共有させる必要があった。また、造血幹細胞移植領域における医師主導の臨床試験を行う場合の標準化された報告書が皆無であったこと、試験実施医療機関への各種連絡業務を徹底するための方法論が未確立であったこと、臨床検査値の標準化がなされていないこと、などがこれに相当する。更に毒性の強い薬剤を併用することによる多数の有害事象が発生する可能性とそのハンドリング業務の標準化などもある。本試験の開始に先立ち、移植領域の特殊性を加味した症例報告書の作成、各施設への連絡業務を行うためのメーリングリストやホームページの立ち上げ、検査会社に依頼すべき検査項目の検討、及び検体搬送、検査結果報告の連絡網や連絡手



段の確認、組織化を行った。また、日本シエーリング株式会社と共に、当該班研究に使用される主要な薬剤を所有する製薬会社(ワイス株式会社及びノバルティスファーマ株式会社)に働きかけ、薬剤市販後医薬品の規制に基づきながら、未確立の治療法における重篤・重要な有害事象を早期に収集・報告することを目的として、治験に準じた報告手順や連絡網を作成した。これにより、規制当局、試験参加施設及び前処置療法に用いる薬剤の輸入販売会社に重篤及び重要な有害事象を適時、適切に報告できるシステムの確立を試みてきた。更に、今後の移植領域の安全性情報に関するデータを蓄積するために必要なデータベースの作成なども試みている。

## 8. 試験の目的

本試験では、従来の前処置療法と比較して治療関連毒性が軽い骨髄非破壊的な術前療法を用いて 50 歳以上 70 歳未満の患者を対象としたミニ移植術を行い、高齢者における本治療法の有用性(安全性・有効性)を検討する。また GVHD 予防を本試験の前処置で広く用いられているシクロスポリン単剤による方法と、シクロスポリンとメトトレキサートの併用による方法の 2 群に無作為に割り付けることにより急性 GVHD の予防方法に関する検討を行う。

なお本試験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。

ミニ移植は、もともと高齢者、臓器障害を有する症例など、造血幹細胞移植が唯一の治療法であるにも関わらず、移植の適応外とされてしまう症例に対して移植前処置に伴う毒性を低め安全性を確保し、GVL 効果による有効性を期待して、開発された治療法であるが、これまで十分な有用性について、国内における質の確保された試験により確認されていなかったという点が問題であった。そこで、本試験では、まずリン酸フルダラビンとブスルファンを用いたミニ移植の前処置療法が、国内外で行われたミニ移植の集積報告や従来の骨髄破壊的移植の知見と比較して、十分に安全性が確保され、かつ造血悪性腫瘍患者に取り有効な治療法であること(有用性)を確認することを第一目的とした。

また、ミニ移植により前処置療法に伴う毒性が弱まることが期待されても、GVHD に代表される重篤かつ時に致命的な事象に至る移植合併症が問題となっていることから、適切な GVHD 予防方法についても、本試験で探求することが必要であると考え、これを第二目的とした。

前処置療法や GVHD 予防方法の手法のみならず、民俗学的要因などから国外の報告との単純比較が困難であることも指摘されており、本試験を国内において実施することは重要であると考えた。

更に本試験では、移植前処置療法の有用性が証明された場合に、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要請し、班研究成果を社会に還元することが必須であると考

えていたことから、可能な限り GCP に準拠した質確保に努めることとした。

医師主導で行われる臨床試験のうち、手順書やマニュアルに従った適切な質管理に留意しつつ実施されているものは、Japan Clinical Oncology Group (JCOG)の臨床研究以外に皆無であると言っても過言ではない。前述の如く、これまで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ということがこの背景にある。本試験開始後、2003 年夏にようやく「臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省告示第 255 号、平成 15 年 7 月 30 日)」が公布された。本指針は、世界医師会によるヘルシンキ宣言に示された倫理規範や、我が国の個人情報保護法の法制化に伴い、臨床試験の被験者の福利に対する配慮という点に最も重点をおいている。臨床研究が極めて多様な形態をとることによる限界からか、品質管理・品質保証の必要性、及びそのレベルなどに関しては言及しておらず、安全性情報収集も含め、自主規制、つまり研究者の裁量に任される形になっている。実際に、これまで多くの医師が自由裁量の下で臨床研究を行ってきたが、その中にはヘルシンキ宣言など、ヒトを対象とする臨床試験に携わる者は必ず理解しておくべきとされる重要な倫理規範の内容を知らない者は少なくない。このような状況下で、医師主導臨床試験を GCP レベルの質を保ちつつ行うことは大変困難であることが予測されたため、本試験においては、様々の趣向を凝らし、造血幹細胞移植領域の医師全体の臨床試験に対する質の向上に努めてきた。

- (1) プロトコール作成段階から、科学的根拠の認識の統一を図るために多くの医療関係者の意見交換が出来るような場が必要であると考え、本試験に関するメーリングリスト ([minitransplant@umin.ac.jp](mailto:minitransplant@umin.ac.jp))を立ち上げ、公開議論を重ねてきた。このメンバーには、試験実施施設の医師・担当者のみならず、本試験に関心を持つ他領域の専門家、学生、患者などあらゆる分野の者が自由に登録でき、意見を述べられるシステムを採用した。ここで議論を重ねることにより、多くの登録者が本試験に関心を持つことが出来るようになった。また、この場を利用して、臨床試験に関する啓蒙活動も行ってきた。
- (2) 班研究に参加する症例登録が期待される試験実施医療機関にデータセンター兼信頼性調査機関が試験開始前に訪問し、試験方法の説明を行い、試験説明用ビデオを作成し、配布することにより、各試験実施施設の参加がスムーズに行えるよう配慮した。試験薬剤の投与量の計算など、煩雑な計算を要するものについては、混乱と判断ミスを防ぐための手計算用シートなど手順書を作成し、配布した。
- (3) 定期的開催され、実施医療機関が集合する研究班会議などを通して、試験の進捗報告、問題点と解決策について提示してきた。また、医薬品の承認審査に従事する官僚経験者などの口演も取り入れ、積極的な啓蒙活動に努めてきた。
- (4) 本試験の開始時、及び試験実施計画書の改訂時など、各試験実施施設で適切な対応が取られ

ているか確認する作業を取り入れてきた。具体的には、各施設の試験審査委員会による承認通知書を確認し、必要に応じて注意喚起を行った。各試験実施施設の責任医師なども、試験開始前に試験審査委員会に了承を得るための手続きを適切に取る過程を通じて、倫理性、科学性の確保が重要であることを体験出来たと思われる。

(5) 試験実施施設の責任医師には、患者及びドナーにインフォームドコンセントを行うことを徹底するよう働きかけた。本試験は未承認の医薬品を用いており、試験的な治療法であることなど、同意取得が得にくいことが予測されるが、この作業を通じて、医療従事者自らが、患者に臨床試験に参加して頂き、データを取らせてもらうということの重要性を認識することが出来、また同意を得ることの難しさを会得すると思われた。

(6) 試験期間中には適切に患者のモニタリングを行い、患者の安全性に常時配慮すること、有害事象が発現した場合、迅速に対応をすることなどを体験することにより、ヘルシンキ宣言を遵守することの重要性を認識できたと思われた。

また、モニタリング委員として実施医療施設の医師にも参加してもらった。原資料と調査票との照合作業、医学的安全性評価の適切性を判断する作業を通じて、得られたデータの質が確保されていることの重要性、結果に及ぼす影響などを認識できる。これらの体験は、以降の臨床試験への参加、調査票作成などに貢献すると考えられた。

造血幹細胞移植領域では、これまで試験の難しさから質の確保された臨床試験が行われてこなかった。上記に示すような一連の作業を通じて、試験に参加する試験実施施設及び医師も含めた全国的な質の向上を目指すことも本試験の目的の1つであり、今後類似の試験に参加する際の、有用な体験となるものと思われた。

## 9. 試験の計画

### 9.1 試験の全般的デザイン及びスケジュール

#### 9.1.1 試験の全般的デザイン

本試験は、多施設共同非盲検無作為比較試験である。

#### 9.1.2 治療スケジュール

リン酸フルダラビンとブスルファンによる前処置療法に引続き、ドナーから採取した末梢血幹細胞を移植(輸注)する。GVHD 予防は、シクロスポリン単剤、あるいはシクロスポリンとメトトレキサート併用による方法のいずれかを用いた。シクロスポリン単剤群、あるいはシクロスポリンとメトトレキサート併用群のいずれを採用するかは、中央登録時の無作為割付により決定された結果を用いることにした。

試験薬剤(前処置薬剤)

(1) リン酸フルダラビン 30mg/m<sup>2</sup>/day、経静脈的投与

(2) プスルファン(マブリン散 1%散) 1mg/kg x 4 回 / day、経口投与

試験薬剤(GVHD 予防薬剤)

(1) シクロスポリン 3mg/kg /day、経静脈的投与

\*以下はシクロスポリン・メトトレキサート併用群に割り付けられた場合のみ投与

(2) メトトレキサート

移植後 1 日: 10mg/ m<sup>2</sup>/day、経静脈的投与

移植後 3,6 日: 7mg/ m<sup>2</sup>/day、経静脈的投与

表 9.1.2a 用量及び投与方法 \*移植日を day0 と定義する。

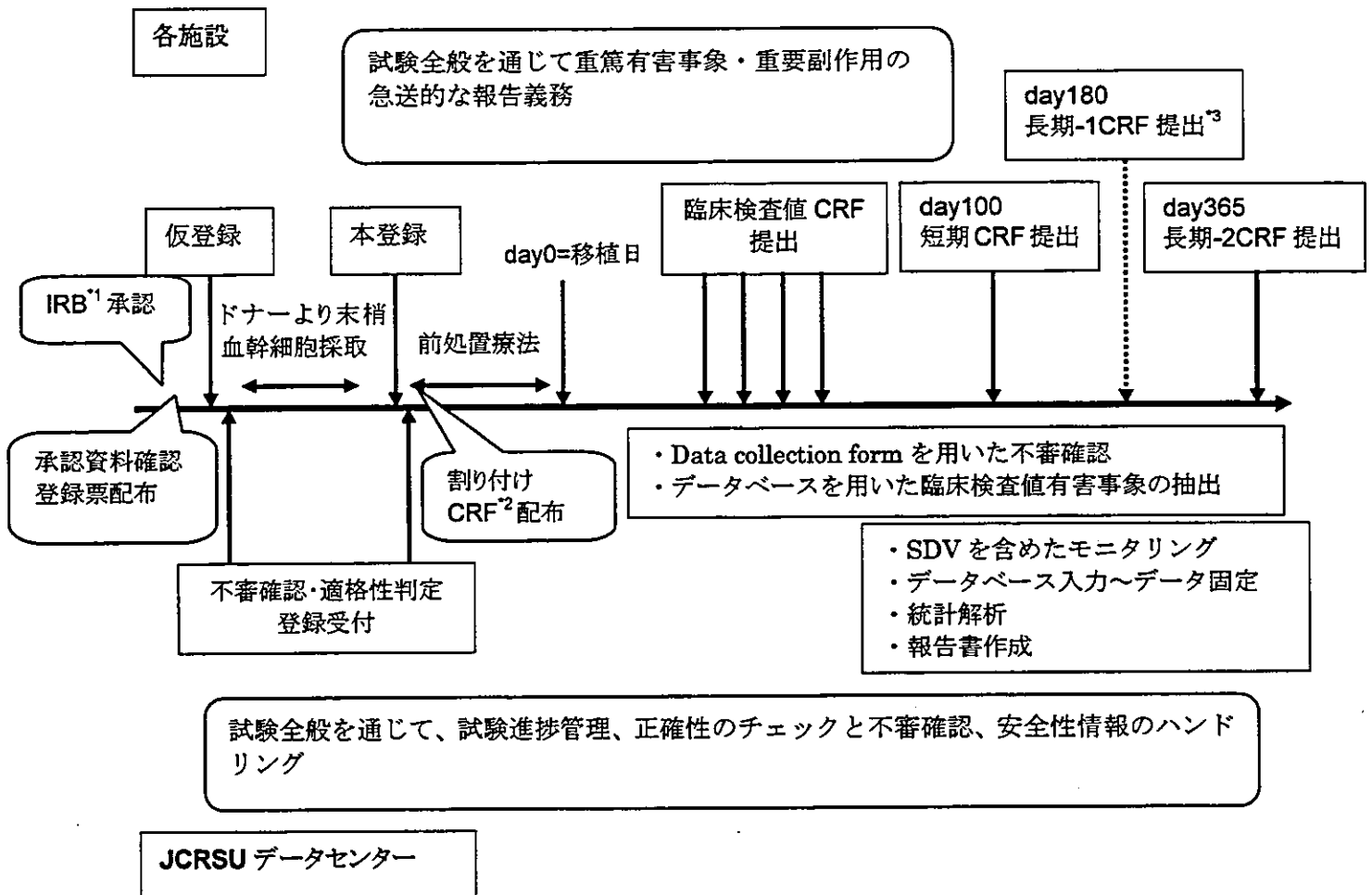
day	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	...
リン酸フルダラビン 30mg/m <sup>2</sup> /day	↓	↓	↓	↓	↓												
プスルファン 4mg/kg/day			↓	↓													
幹細胞移植									↓								
シクロスポリン 3mg/kg/day									—————								.....
メトトレキサート 10mg/m <sup>2</sup> /day										↓							
メトトレキサート 7mg/m <sup>2</sup> /day												↓				↓	

Slavin らの原法(リン酸フルダラビン:30mg/m<sup>2</sup>/day x 4days, プスルファン:4mg/kg/day x 2days, ATG:5-10mg/kg/day x 4days)<sup>9</sup>を一部改変した方法を採用した。それぞれの薬剤の投与量、投与方法に関する設定根拠は、9.4.1.1.2 試験薬剤の投与方法、支持療法 に後述する。

### 9.1.3 試験全体のスケジュール

図 9.1.3 に試験全体のスケジュールを示した。

図 9.1.3 試験全体のスケジュール(各施設, JCRSU データセンター)



図中の用語解説:

\*1: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、倫理委員会 共に可とした)

\*2:CRF=Case Report Form, 症例報告書

\*3:移植後 180 日における症例報告書の提出は、当初本試験の試験実施計画書上では規定していなかった。中間レビューを採用することが決定した後、移植後 100 日以降、移植後 180 日までの臨床情報を収集する目的で、当該時期における症例報告書の提出を各試験実施医療機関に義務づけた。

まず、試験開始前に、各試験実施医療機関の試験審査委員会により本試験への参加に対する承認を得た後、承認書類を J-CRSU データセンターに送付する。J-CRSU データセンターは、承認資料に記載されている内容が適切であるかを確認し(試験実施計画書(版)が当該試験のものであるか、承認年月日

の確認など)、適切な場合は、当該試験実施医療機関に同意説明文書、登録票などを送付する。

造血幹細胞移植は、ドナーより造血幹細胞を採取する作業と、採取した造血幹細胞をレシピエントへ輸注する作業の2つよりなる為、登録は仮・本登録の2段階登録制を用いて行うこととし、試験実施医療機関は、患者及びドナーに同意のための説明を行い、文書による同意を得た場合に、適格性判定のための各種検査を行い、適格性が確認された後、仮登録票を送付する。J-CRSU データセンターでは、仮登録内容に不審箇所の無いことを確認した後、適格性を確認して登録受付を行う(登録番号の発行)。

試験実施医療機関は、仮登録適格の連絡を受けた後、ドナーより末梢血幹細胞を採取し本登録票を送付する。J-CRSU データセンターは、本登録内容に不審箇所の無いことを確認した後、適格性を確認して登録受付を行い、GVHD 予防に関するシクロスポリン単独群とシクロスポリン・メソトレキサート併用群の2群への無作為割り付けを実施する(割り付け群の発行)。同時にJ-CRSU データセンターは国立がんセンターに登録受付完了の報告を行い、国立がんセンター薬剤部より各試験実施医療機関にリン酸フルダラビンを必要量発送する。

試験実施医療機関は、本登録適格の連絡を受けリン酸フルダラビンを受領した後、患者に対し、移植前処置療法、割り付けに従ったGVHD 予防薬の投与を行い、ドナーから採取した末梢血幹細胞を輸注する。

移植前処置開始以降より移植後100日までを短期観察期間、移植後180日まで長期-1観察期間、移植後1年(365日)まで長期-2観察期間として、有効性及び安全性評価を行う。

なお、試験期間を通じて発生した重篤有害事象、及び重要な副作用については、速やかにJ-CRSU データセンターに報告し、これを受けたJ-CRSU データセンターは速やかに関連する製薬企業、及び総括責任医師などに報告を行い、適切な指示を仰ぐこととした。

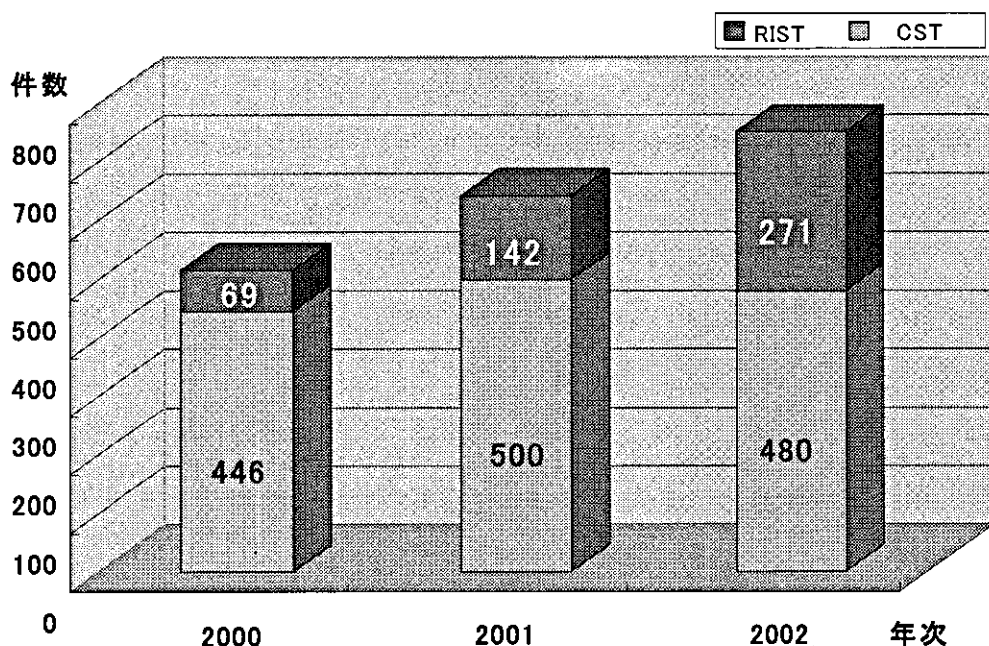
#### 9.1.4 中間レビュー

本臨床試験は、60例という比較的少数例を目標症例数としており、症例登録が速やかに行われると予測されていたこと、また、海外では保険制度の違いから既に本治療が一般臨床として行われ始めており、毒性の発現が重要な問題となっていなかったことなどから、安全面、倫理面においても問題がないと判断し、試験開始当初は、中間レビューを行うことを予定していなかった。しかしながら、2003年9月、総括責任医師がプロトコル委員と協議の上、下記の理由に基づき、本試験における目標症例数60例の半数例である30例に対し、移植後100日までの中間成績に関する中間レビューを実施することにより、治療が安全に実施されているか否かを医学的に評価する必要性を提議し、3名の効果安全性評価委員により採択され、本試験における中間レビューの導入が決定した。

- (1) 本試験において、その治療法の有用性が検討されているリン酸フルダラビンをベースとしたミニ移植が、試験開始以降、実地医療の現場においても短期間に末梢血幹細胞移植の主流になりつつ

ある。以下に末梢血幹細胞移植(Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation; Allo-PBSCT)の移植件数の推移を示す。

図 9.1.4a Allo-PBSCT の移植件数の推移<sup>34,35</sup>



- (2) 班研究と併せて多くの施設でミニ移植診療が行われる中で、試験開始前の時点の予測とは異なり、ミニ移植の場合には早期の完全キメラ達成は必須ではないことが強く示唆されている。早期に部分キメラ状態であっても多くの患者は特に処置することなく、やがて完全キメラを達成する<sup>36</sup>。実際の臨床経験の蓄積がない時点で企画された本試験計画に沿って、早期に完全キメラを誘導する患者管理を施した場合、結果的に体力の弱い高齢者に GVHD を意図的に誘発する結果となる懸念が強くなった。
- (3) 一部の都道府県ではミニ移植の増加に伴い、前処置薬として用いるリン酸フルダラピンが保険償還されている結果、医療の不平等さが問題とされる状況になっている。

以上より、GCP『省令 GCP:医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(厚生省令第 28 号、平成 9 年 3 月 27 日)、改正 GCP: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(厚生労働省令第 106 号、平成 15 年 7 月 30 日)』を配慮した信頼性の高いデータ管理を行っている本試験について、試験実施計画書に定めた予定症例数の半数例である 30 例を対象に、移植後 100 日までの中間成績に関して、安全に移植が行われているか否か、ならびに移植の成否の実態を医学的に評価し報告する意義は極めて大きいと考えられた。

中間レビューの結果から、以下の事項が確認された場合、効果安全性評価委員による公正な判断に基づき、総括責任医師は、プロトコル委員会とも協議の上、本試験の早期中止、実施期間の延長、目標症例数の変更、主要評価項目の変更、医薬品の早期承認申請の可能性などを検討することとした。

- (1) 移植前処置薬、GVHD 予防薬として用いた試験医薬品の有用性が確認された場合
- (2) 試験の安全性に問題があると考えられた場合
- (3) 症例数設定の統計学的根拠に用いられた変数が、事前の予想と大きく異なっている場合
- (4) 症例の登録が症例数設定の実施可能性に関する予想を下回り、予定期間内では目標症例数に到達し得ないことが明らかな場合

上記経緯については、2003年2月、6月、2004年2月、7月に行われた班会議の席上で、試験実施医療機関に説明すると共に、試験実施計画書第6版への改訂(2003年12月26日)の際に記載を追加した。

尚、中間レビューの主目的が前処置療法の安全性、有効性を確認することであることから、本中間解析では、GVHD 予防方法について、シクロスポリン単剤群、シクロスポリン・メトトレキサート併用群の群間比較に関する結果は公開せず、効果安全性評価委員の要請があった場合に限り、非公開にて結果を提示することとした。

中間レビュー提議書(総括責任医師より効果安全性評価委員に提出したもの)、及び効果安全性評価委員からの承認証明書は 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開示、中間レビュー関連資料 の項に添付した。

## 9.2 本試験デザインを選択した理由

本試験では、従来の前処置療法と比較して治療関連毒性が軽い骨髄非破壊的な術前療法を用いて 50 歳以上 70 歳未満の患者を対象としたミニ移植術を行い、高齢者における本治療法の有用性(安全性・有効性)を検討することが第一目的であり、この点において、無作為化は必要ではない。本試験では、GVHD 予防方法に関して、本試験の前処置で広く用いられているシクロスポリン単剤による方法と、シクロスポリンとメトトレキサートの併用による方法のいずれが有用であるかを比較することを第二目的としており、この点から無作為化が必要となる。本試験で用いる GVHD 予防薬剤は毒性の強い医薬品であるため、有害事象が発生した場合に原因薬剤の究明と排除も含め、速やか、かつ適切な処置が必要になることから、プラセボなどを用いて盲検化することは適切でないと考えられた。非盲検で行うことは患者の安全性を考慮しており、倫理的にも問題ないと判断された。



## 9.3 試験対象母集団の選択

試験対象母集団の選択に関して、以下のように規定した。

本試験の対象は、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の血縁/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した。血清学検査において、HLA の A/B/DR 座が完全(6 座)一致の同胞ドナーを有し、説明同意書を用いて同意を得た者について行った。

登録は仮登録と本登録の二段階に分けて行った。すなわち、患者及びドナー<sup>\*1</sup> から文書で同意を取り、特に許容期間の記載がない限り、仮登録前 2 週間以内に必要な検査を実施し、仮登録に必要な条件をすべて満たすことを確認した上で仮登録を行い、ドナーの末梢血幹細胞の採取・凍結保存を行った。後述する必要量の幹細胞が得られた場合、特に許容期間の記載がない限り、本登録前 1 週間以内に必要な検査を実施し、本登録における除外条件を確認した上で、本登録を行った。ドナーから十分な幹細胞量が得られなかった場合、あるいは本登録における除外条件に該当した場合で、仮登録後の不適格症例と判断された場合についても、必ず、本登録を行わない旨、及びその理由をデータセンターに連絡した。なお、仮登録後は患者に対し他の抗腫瘍化学療法を実施することは禁止すると共に、前処置薬の投与は本登録後 1 週間以内に開始した。

\*1: ドナーからの同意の規定について:試験開始当初は、日本造血幹細胞移植学会の規定に沿い、同学会で使用している同意文書を用いて同意を得ていた。しかし、学会の同意説明文書は、本試験の内容と適格疾患・及び検査項目などに関して不整合があることから、日本造血幹細胞移植学会のドナーへの同意説明文書を基に、本試験用のドナー同意説明文書を第 5 版への改訂(2002 年 7 月 12 日)の際に追加した。

### 9.3.1 仮登録時の適格・除外基準(患者)

仮登録時の患者の適格・除外基準について、以下の記載はいずれも改訂第 6 版(最新版)の記載に基づいている。重要な改訂箇所を下線を付す。各変更点に関する変更理由等については、9.8.1 実施計画書に関する変更 の項に記載する。

#### 9.3.1.1 患者の適格基準

(1) 以下のいずれかの疾患を有する者。

(疾患評価のための骨髄検査は仮登録前 4 週間以内実施する)

・急性骨髄性・リンパ性白血病(AML・ALL)の第一・第二寛解期(付録16.1.1 試験実施計画書付表1 参照)

通常の化学療法での治癒が困難と考えられる場合に限られる。

・慢性骨髄性白血病(CML)の第一・第二慢性期(付録16.1.1 試験実施計画書中 付表1参照)

慢性骨髄性白血病についてはヒドロキシウレアなどの投与により末梢血白血球数が1万/μl以下にコントロールされていることを条件とする。また、インターフェロンあるいはイマチニブによって細胞遺伝学的完全寛解が得られている症例は除外する。

・骨髄異形成症候群 (MDS) のFAB分類でのRA、RARS、RAEB、RAEB-t<sup>\*1</sup>(付録16.1.1 試験実施計画書中 付表1参照)

未治療のRA、RARSについては好中球500/μl未満あるいは輸血依存性の症例に限定する。未治療のRAEBについては抗癌剤を使用することなく1ヶ月以上RAEBの基準を満たす状態にある安定した症例に限る。

RAEBあるいはRAEB-tに対して化学療法を行った症例については、「1.骨髄細胞中の芽球が5%未満であり、末梢血中には芽球を認めない。2. 骨髄が低形成ではない(生検あるいはclot sectionにおける細胞成分20%以上を目安に)。3. 髄外病変がない。4. 1及び3の状態を4週間以上維持している。」の全てを満たす場合に適格とする。

\*1:RA=refractory anemia, RARS=RA with ringed sideroblast, RAEB=RA with excess of blast, RAEB-t=RA with excess of blast in transformation

(2) 仮登録時の患者の年齢が50歳以上70歳未満の者。

(3) 健康状態が良好である HLA 一致同胞ドナーを有する者。

(HLA 検査の許容期間は特に定めない)

#### <設定根拠の補足>

試験実施実施計画書には詳細な設定根拠を記載していないが、選択基準については、2000年7月28日に国立がんセンター中央病院で行われた高上班班会議の席上、及びミニ移植のメーリングリスト上で議論されてきたため、以下にその経緯を記載する。

(1) ミニ移植は治療強度の軽減に伴う再発の危険性が危惧されてきた。特に、同種免疫による抗腫瘍効果を期待する本治療法は、従来の骨髄破壊的移植に比し、効果の発現が若干遅れる可能性があった。そこで、ミニ移植の適応疾患として期待される造血器腫瘍は、進行が緩徐で腫瘍量が少ないもの、化学療法に反応性のあるものが適しているという考えから、上記の通り比較的病態が安定している疾患を対象疾患に設定した。

(2) ミニ移植は、高齢・合併症などの理由で従来の骨髄破壊的造血幹細胞移植の適応にならない症例に対して治療関連毒性を軽減する方法として開発されてきたことから、将来的恩恵を受けるべき母集団を想定した場合に、50歳以上の高齢者を対象とすることが適切であると考えて設定した。

(3) GVHD 及び生着の頻度に関連することが知られているため、HLA 不一致例は除外した。非血縁者例では現時点で末梢血幹細胞移植が実施不可能なため除外した。ドナーの安全性を確保するため、健常者に限定した。

### 9.3.1.2 患者の除外基準

仮登録時に、以下に示す重篤な臓器機能障害を持つ者は不適格と判断し除外した。

- (1) ECOG の performance status が 2 以上(付録 16.1.1 試験実施計画書付表 2 参照)
- (2) 心エコーにて、安静時の心駆出率が 50%未満
- (3) 酸素非投与での動脈血液中酸素飽和度が 93%未満
- (4) 血清クレアチニン値が 2.0 mg/dl 以上
- (5) 総ビリルビン値が 2.0 mg/dl 以上あるいは GOT 値が正常上限の 4 倍以上
- (6) HIV 抗体または HBs 抗原が陽性
- (7) 活動性の感染症を有する
- (8) 前処置療法に用いる薬剤、または急性 GVHD 予防に用いる薬剤に対し過敏症の既往のある患者

#### <設定根拠>

試験実施実施計画書には詳細な設定根拠を記載していないが、除外基準については、2000年7月28日に国立がんセンター中央病院で行われた高上班班会議の席上、及びミニ移植のメーリングリスト上で議論されてきたため、以下にその経緯を記載する。

- (1) 癌患者の全身状態の指標となる PS は、予後に大きく影響するとされている。患者の安全性と、本試験の評価への影響を考慮して設定した。
- (2)~(5) ミニ移植は、合併症などのために従来型の骨髄破壊的造血幹細胞移植が困難な症例に対して治療強度の軽減から移植の適応の可能性を拡大する目的で開発されてきた。しかし、試験計画当時は、まだ標準的な治療法ではなかったため、患者の安全確保のため、ならびに本前処置療法の安全性評価、有効性評価の検討を適切に実施できなくなる恐れのある患者を除外する目的で設定した。
- (6) 移植前に HBsAg 陽性の患者では、陰性の患者に比べて、移植後の肝炎の合併が高率で、VOD の合併がやや高くなる可能性があり、少数例ではあるが肝炎が劇症化することが報告されている<sup>37-40</sup>ことから、患者の安全性を考慮し、設定した。また、HIV Ab 陽性患者については、造血幹細胞移植後の免疫機能低下時に、これらの感染症が増悪する危険性があるため、患者の安全性を考慮して設定した。
- (7) 造血幹細胞移植後の免疫機能低下時に、感染症が増悪する危険性があるため、患者の安全性を考慮して設定した。
- (8) 患者の安全確保のため設定した。

### 9.3.2 仮登録時の適格・除外基準(ドナー)

仮登録時のドナーの適格・除外基準について、以下の記載はいずれも改訂第 6 版(最新版)の記載に

基づいている。重要な改訂箇所の下線を付す。各変更点に関する変更理由等については、9.8.1 実施計画書に関する変更の項に記載する。

### 9.3.2.1 ドナーの適格基準

#### (1) 健康状態が良好である HLA 一致同胞ドナー

(HLA 検査の許容期間は特に定めない)。健康状態良好とは以下の疾患を有さないことと定義する<sup>29,41</sup>。ドナーの年齢上限については、各施設の倫理委員会もしくはそれに準ずる機関の定めた制限に従う。

- (a) 自己免疫疾患(膠原病を含む)の現有及び既往
- (b) 静脈血栓症、動脈硬化性疾患の現有
- (c) うっ血性心不全、虚血性心疾患、脳血管病変の現有及び既往
- (d) 悪性腫瘍、過去の抗癌剤の投与歴、過去の放射線治療歴
- (e) 薬物治療を必要とする高血圧、糖尿病の現有
- (f) 白血球、ヘモグロビン、血小板値の異常
- (g) その他、動脈硬化の危険度が高いなど、主治医が末梢血幹細胞採取に不相当と考える健康状態

#### <設定根拠>

試験実施計画所には詳細な設定根拠を記載していないが、ドナーの除外基準については、いずれも日本造血細胞移植学会編「同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細胞の動員・採取に関するガイドライン」<sup>41</sup>を参考にして設定した。

(d) G-CSF による腫瘍の再発や新たな発生を否定できないため、除外した。

(f) 造血器疾患が造血幹細胞移植に伴いレシピエントに移行する危険性があるため、これらの合併例、及びその疑いのある患者を除外した。

### 9.3.2.2 ドナーの除外基準

- (1) ECOG の performance status が 2 以上(付表 2 参照)
- (2) 酸素非投与での動脈血液中酸素飽和度が 93%未満
- (3) 血清クレアチニン値が 2.0 mg/dl 以上
- (4) 総ビリルビン値が 2.0 mg/dl 以上あるいは GOT 値が正常上限の 4 倍以上
- (5) HIV 抗体または HBs 抗原が陽性
- (6) 活動性の感染症を有する

#### <設定根拠>