

実施計画書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、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」を参考にし、以下の根拠から設定した。

- (1) 患者に末梢血幹細胞を提供するドナーの安全性を考慮して設定した。
- (2)~(4) 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」に準じて設定した。
- (5), (6) 血液を介して感染しうる感染症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。

9.3.3 本登録時の適格・除外基準(患者)

以下の適格・除外条件に一つでも抵触する場合は仮登録後の不適格症例と判断する。ただし、データセンターに症例本登録票を用いて、本登録前検査結果と適格・不適格の判断を必ず連絡する。

尚、本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。

9.3.3.1 患者の適格基準

- (1) 本試験の同意の撤回がない
- (2) ドナーより採取した CD34 陽性細胞数が患者体重あたり 2.0×10^6 個以上

<設定根拠>

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) ヘルシンキ宣言に基づいて設定した。
- (2) 生着に必要な体重あたりの有核細胞数は、CD34 陽性細胞にして、骨髓・末梢血幹細胞 $2\sim 4 \times 10^6$ 個/kg とされていることから、設定した。

9.3.3.2 患者の除外基準

- (1) 骨髓穿刺検査において原疾患の増悪が認められた場合。(急性白血病においては再発、慢性骨髄性白血病においては移行期あるいは急性転化への進行、慢性骨髄性白血病においては、本登録時の付加的染色体異常の出現に関しては除外しない。骨髓異形成症候群においては RA、RARS、RAEB に該当しない状態への進行(付録 16.1.1 試験実施計画書付表 1 参照)。
- (2) 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)

- (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 以上あるいは体表面積当りのクレアチニン・クリアランスが 20ml/分/m² 未満[標準体表面積 1.48m² で算出した場合のクレアチニン・クリアランスが 30 ml/分未満]
- (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) 活動性の感染症を有する
- (7) 心電図異常が認められる

<設定根拠>

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「ヒトゲノム・再生医療等研究事業 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」(小寺良尚班長)の中の小班「骨髄非破壊的前処置療法を用いた同種造血幹細胞移植に関する研究」 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) ヘルシンキ宣言に基づいて設定した。
- (2) ヒトを対象として実施する臨床試験の一般的除外項目として設定した。
- (3), (4), (5), (7) 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) 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。

9.3.4 患者の治療または評価の打ち切り

9.3.4.1 個々の患者における治療中止基準

以下の基準に該当する場合には、試験分担医師は患者に対するプロトコル治療を中止するとともに、患者に対して適切な処置等を実施した。また、中止時点で所定の観察・検査を実施するとともに、有害事象の発現の有無について調査し、中止日及び中止理由もあわせて症例報告書に記載した。

- (1) 本登録後に患者適格条件を満たしていないことが判明した場合。
- (2) 不生育、再発・増悪などにより、試験実施計画書の遵守が不可能と判断した場合。
- (3) 有害事象の発現により、試験実施計画書の遵守が困難であると判断した場合。
- (4) 患者本人またはその代諾者等から中止の申し入れがあった場合。
- (5) その他、試験責任医師または試験分担医師が中止の必要性を認めた場合。

なお、同意撤回等でその後の追跡調査が不可能な場合を除き、試験実施計画書の治療中止時点で継続している有害事象及び転帰については、中止以降も1年経過毎に、本試験全体の終了まで継続して調査する。

<設定根拠の補足説明>

個々の患者における治療中止基準について、改訂第6版(2003年12月26日)にて追加変更した。記載内容はいずれも通常の臨床現場で一般的に行われている処理であったが、より明確にするために改訂を行った。試験実施計画書中に設定根拠を記載していないが、本項目について試験実施計画書に追加記載した根拠を以下に記載する(参考:9.8.1 実施計画書に関する変更)。

- (1) 本試験治療を行うべきでない患者に関しては、安全性上、倫理上の観点から試験継続は不適切であると判断し設定した。
- (2), (3) 安全性を配慮し設定した。
- (4) 同意取得時の説明事項である、倫理的配慮に基づいた判断で設定した。
- (5) 必要な観察が出来ない患者は倫理的にも安全性の観点からも早期に試験を中止すべきであり、設定した。

有害事象の発現、合併症の悪化、あるいは死亡等の安全性上の問題が生じた為に試験を打ち切った場合は、当該試験実施医療機関の責任医師は適切な処置を実施するとともに、J-CRSU データセンターに症例報告書の提出と共に速やかに報告することとした。報告を受けた J-CRSU データセンターは、本試験の総括責任医師と、必要に応じて(有害事象の場合の因果関係の有無に応じて)関連する製薬企業に報告した。その後、中止・脱落の内容に応じて、追跡調査を行う、あるいは効果安全性評価委員に諮問するなどの経過を経て、最終的な試験継続の判断を総括責任医師が行うことを規定していた。

<試験結果>

本試験の実施期間中、死亡による打ち切り6症例を認めましたが、造血幹細胞移植特有の合併症による死亡:5症例、原疾患の造悪による死亡:1症例であり、本項の治療中止基準に該当する症例は認められなかった。しかし、本報告書作成のためのデータ固定以降、1症例(R-031)は、DLIに反応しない原疾患の増悪に対する後治療の目的により試験中止となった。本症例は、本項の治療中止基準に該当する症例であるが、難治性の原疾患を有する症例であり、試験全体の中止や試験実施計画書の変更などを要するものではないと判断された。

9.3.4.2 試験全体の中止基準

移植術後day100までの早期死亡は逐一試験組織に報告した。全症例での早期死亡発生のベイズの事後確率の95%信頼区間下限が20%を越えた場合には本試験を一旦中止して後述する効果安全性評価委

員会に諮問することとした。

移植患者数	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
生着不全・ 早期死亡患者数	4	5	5	5	6	6	6	7	7	7	8	8	8	8	9	9	9	10	10

<設定根拠>

本試験実施計画書には、研究全体の中止基準の設定根拠は記載していないが、試験計画当時、以下の根拠に基づき設定した。

本試験は、もともと予後の悪い血液悪性腫瘍患者を対象としており、ある程度原疾患の増悪・再発などによる死亡例が発現することは予測されていた。また、治療法の特殊性から移植特有の合併症(不生着、VOD、GVHD、GVHD 自身または GVHD 治療が引き起こす免疫不全状態から派生する感染症など)が生じ、これに伴う死亡例が発現することも予測していた。

これまで海外で高齢の患者を対象として様々な強度の前処置療法が報告されているが、移植後 100 日までの治療関連死亡は約 7-15 %程度と報告されていることから^{25,42-45}、このまま試験を継続した場合、20%を超える早期死亡が起こり得ると考えられる場合は、試験の中止に関する判断が必要になると考え、上記を設定した。

<試験結果>

本試験実施中、死亡例は 2005 年 3 月末現在までに全 30 例中 6 例であり、上記中止基準には該当しなかった。

9.4 治療法

9.4.1 治療法

9.4.1.1 ドナーからの末梢血幹細胞採取の方法

末梢血幹細胞の動員・採取については、造血細胞移植学会のガイドラインを参考にした方法を採用した⁴¹。ただし本試験患者の年齢構成を考慮し、ドナーの年齢は各施設の倫理委員会もしくはそれに準ずる機関の了承を得ることを前提に制限しなかった。

(1) 末梢血幹細胞動員

末梢血幹細胞を動員する目的で、ドナーに対して G-CSF を保険適応用量で 1 日 1 回あるいは 2 回に分けて、計 5 日投与する。投与 4 日目から最長で 3 日間、1 日に 1 回ずつアフエレーシスを行って幹細胞を採取した。採取に用いる G-CSF の種類、投与法は各施設に委ねた。

(2) 末梢血幹細胞採取

末梢血幹細胞のサイズと比重はリンパ球に似るため、既報のように LAK(lymphokine activated killer)

療法時と同様なアフエレーシスを行う手技が確立し、血液センターでも広く用いられている 29)。生着を確実にするため CD34 陽性細胞の必要細胞数は患者体重(kg)あたり 2.0×10^6 個に設定する。1 回の採取で細胞数が目標に到達しない場合には、必要細胞数に到達するまで(最高で 3 回まで)繰り返し採取を行い凍結保存した。CD34 細胞数の測定は株式会社ビー・エム・エルに外注検査として依頼した。

<設定根拠>

「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動員・採取に関するガイドライン」に準じた方法を採用しており、特に問題のない設定であると考えられた。ドナーの年齢については、同ガイドラインにも【ドナーの安全性が検討されている赤十字血液センターの血小板採取を目的とした成分採血の対象年齢は 18-54 歳である。一方、2000 年 7 月 21 日公表のガイドライン第 2 版ではドナーの年齢の上限を 65 歳、下限を 10 歳としていた。そこで、今回の改訂では、10 歳以上 18 歳未満及び 55 歳以上 66 歳未満のドナー候補者については、倫理委員会あるいは IRB での審議を経るなど、各施設の責任でより慎重に適格性を判断する。】との記載があり、本試験でも、高齢の患者を対象としており、血縁者であるドナーも高齢であることが予測されていたため、各試験実施医療機関の方針に委ねることとした。

<試験結果>

試験に参加したドナーの年齢の中央値(範囲)は 55.5(42.0-68.0)歳であり、かなり高齢のドナーも含まれていたが、末梢血幹細胞動員・採取中に重大な有害事象の発現などは認めなかった。1 例(D-009)、ドナーからの末梢血幹細胞採取後、約 2 年後に結腸癌を発症した症例がいたが、本症例の年齢は 55 歳であり、結腸癌は近年増加傾向にある癌種の 1 つで、末梢血幹細胞動員・採取の有無に関らず発症した可能性も考えられたことから、年齢が比較的高齢であったことと末梢血幹細胞動員・採取が直接癌の発症や死因に関った可能性については現時点では結論できないと判断した。

9.4.1.2 患者に関する試験方法

9.4.1.2.1 試験薬剤

[前処置療法に用いる薬剤]

1. リン酸フルダラビン

(1) 薬剤の特徴

リン酸フルダラビン(2-fluoroadenine arabinoside-5-phosphate: 2F-ara-AMP、フルダラ®)は adenosine deaminase 耐性の purine nucleoside 誘導体である。投与後細胞内へ取りこまれ、活性体で 2F-ara-ATP に代謝され、ribonucleotide reductase と DNA polymerase を抑制することによって DNA 合成を阻害する。本剤は静注後速やかに 2F-ara-A に代謝される。血漿中 2F-ara-A 濃度は、半減期 0.6-0.8 時間及び 11-20 時間の二相性で消失し、代謝産物は主に尿中に 2F-ara-A として排泄される。本邦では貧血または血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

を適応として承認されている。

成分:リン酸フルダラビン (2-fluoroadenine arabinoside-5-phosphate)

含量:1バイアル中にリン酸フルダラビン 50 mg を含有。

剤型:バイアル(凍結乾燥製剤)

Lot No.:01063, 11086, 31140

(2) 主な有害事象

本薬剤の主な毒性は血液毒性(好中球及び血小板減少)、ならびに免疫抑制に起因する日和見感染症である。また、間質性肺炎、精神神経障害、自己免疫性溶血性貧血、消化管出血、出血性膀胱炎、皮膚障害、心不全などが重大な副作用として報告されている。その他、悪心・嘔吐、発熱、疲労、脱力感、呼吸困難、不整脈、肝・腎機能障害などが報告されている。

(3) 併用禁忌

ペントスタチン製剤(コホリン)との併用により、致命的な肺毒性が報告されているので併用しない。

(4) 管理方法

室温保存。防腐剤無添加。溶解後は 8 時間以内に使用する。

2. ブスルファン

(1) 薬剤の特徴

ブスルファンは **alkyl sulfonate** 系のアルキル化剤で水にほとんど溶けない白色の結晶性粉末であり、マブリンの商品名で 1%散として市販されているので、本試験ではマブリン散を投与する。

(2) 主な有害事象

(a) 嘔気・嘔吐

投与翌日くらいから嘔気・嘔吐は強くなる。予防的かつ症状にあわせて制吐剤を投与する。

(b) 痙攣発作

大量のブスルファンは自由に脳脊髄液に移行するため、特に 10 歳以上の患者で痙攣発作が出現することがある。

(c) 肝機能障害

ブスルファンは大量投与で肝静脈閉塞症(VOD)の頻度を高める。吸収率がまちまちなために個人差が大きい、VOD がブスルファンの **dose limiting toxicity** となる。

(3) 使用上の注意

服用の前後1時間は禁食とし、服用後 30 分以内に嘔吐した場合は、同量の薬剤を再度内服さ

せる。

(4) 併用禁忌

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

(5) 管理方法

室温保存。使用期限内に使用すること。(使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。)薬品微粉末を吸引しないように注意すること。

[急性 GVHD の予防に用いる薬剤]

1. シクロスポリン

(1) 薬剤の特徴

シクロスポリンの作用機序は直接的な細胞障害性によるものではなく、リンパ球に対し特異的かつ可逆的に作用し、強力な免疫抑制作用を示す。また本薬剤は T 細胞においてシクロフィリンと複合体を形成し、T 細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たしているカルシニューリンに結合し、カルシニューリンの活性化を阻害する。

(2) 主な有害事象

本薬剤に関する承認時までの調査及びその後の使用成績調査による適応疾患別の副作用発現状況は以下のとおりである。

骨髓移植:218 例中、何らかの副作用が報告されたのは 126 例(57.8%)で、主なものは腎機能障害 67 件(30.7%)、多毛 47 件(21.6%)、高血圧 9 件(4.1%)、振戦 9 件(4.1%)等であった。

(3) 使用上の注意

腎・肝・膵機能障害等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血球数算定、クレアチン、BUN、ビリルビン、GOT、GPT、アミラーゼ、尿検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

感染症の発現または増悪に十分注意すること。

副腎皮質ホルモン剤以外の免疫抑制剤と併用する場合には、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫発生の可能性があるので十分注意すること。

(4) 併用禁忌

タクロリムス(プロGRAF)投与中の患者では本剤の代謝が阻害されること、及び副作用が相互に増強されるので併用しない。

(5) 管理方法

サンディミュン

カプセル: 室温保存。服用直前まで PTP 包装のまま保存すること。包装に表示の期限内

に使用すること。

内用液:室温保存。低温(約 5 以下)で保存すると沈殿を生じることがある。沈殿を生じた場合は常温にて溶解後しようすること。包装に表示の使用期限内にしようすること。

注射液:室温保存。包装に表示の使用期限内に使用すること。

ネオーラル

内用液:室温保存。約 20 以下で保存するとゼリー状になることがある。その場合には、20 以上の室温にて溶解後使用すること。

カプセル:服薬直前まで PTP 包装のまま保存すること(カプセル)。包装に表示の使用期限内に使用すること。

2. メトトレキサート

(1) 薬剤の特徴

メトトレキサートは、葉酸を核酸合成に必要な活性型葉酸に還元させる酵素 dihydrofolate reductase(DHFR)の働きを阻止し、チミジン酸合成及びプリン合成系を阻害して、細胞増殖を抑制する。

(2) 主な有害事象

本薬剤の含む CMF 療法(シクロホスファミド及びフルオロウラシルとの併用療法)において、副作用集計対象となった 62 例中、49 例(79.0%)に副作用が認められた。その主なものは嘔気・嘔吐(67.7%)、食欲不振(58.1%)、脱毛(35.5%)、口内炎(17.7%)等であった。臨床検査値異常は 61 例中、56 例(91.8%)に認められた。その主なものは白血球減少(88.5%)、貧血(37.7%)、GPT 上昇(37.7%)、GOT 上昇(36.1%)等であった。

本薬剤の重大な副作用として、ショック・アナフィラキシー様症状、骨髄抑制、重篤な肝障害、重篤な腎障害、間質性肺炎、肺線維症、重篤な皮膚障害、重篤な腸炎、膵炎、骨粗鬆症、痙攣、片麻痺、失語、脳症、痴呆、麻痺、ギランバレー症候群、昏睡などがあらわれる場合があるで、異常が認められた場合には投与を中止するなどして適切な処置を行う。

(3) 併用禁忌

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者肝障害、腎障害、胸水、腹水等のある患者

(4) 管理方法

室温保存。表示の使用期限内に使用すること。(使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。)

9.4.1.2.2 試験薬剤の投与方法、支持療法

9.4.1.2.2.1 試験薬剤の投与方法

9.4.1.2.2.1.1 薬剤投与の基準身長と体重

以下の薬剤の投与量は、本登録時の身長、体重及び、身長・体重から算出される体表面積(資料 7 参照)に従って計算し、投与期間中変更しなかった。

『計算に用いる体重』を以下のように定義した。まず、『標準体重』を(身長-100)×0.9 より求めた。『実体重』が『標準体重』を下回る場合は、『計算に用いる体重』は『実体重』とした。『実体重』が『標準体重』を上回る場合は、『計算に用いる体重』は[(標準体重)+(実体重-標準体重)/3]より算出した値とした。

体表面積は、『計算に用いる体重』を用いて算出し(付録 16.1.1 試験実施計画書 資料 7 参照。表に記載されていない場合は、[計算に用いる体重[kg]^{0.444}×身長[cm]^{0.663}×88.83 / 10000]より算出する)、投与期間中変更しなかった。

それぞれの算出にあたり、身長及び実体重は少数点以下第1位を四捨五入した整数値を使用した。体表面積を算出した場合は少数点以下第4位を四捨五入し、第3位までの値を用いた。(付録 16.1.1 試験実施計画書 資料 8 に各薬剤の投与量を算出するためのマニュアル 参照)

9.4.1.2.2.1.2 リン酸フルダラビン

リン酸フルダラビンは 30 mg/m²/day を、day -8 から day-3 までの 6 日間投与した。1バイアルに対して 2.5ml の注射用水で溶解した後(20mg/ml)、体表面積より計算した必要量を取り、生理食塩水 100ml に希釈し、30 分かけて点滴静注した。ブスルファンとの薬物相互作用を検討するため、投与時間は 12 時 30 分～13 時に固定した。ただし、腎機能が低下している患者(体表面積当りのクレアチニンクリアランスが 20～47ml/分/m²)では、腎機能の低下に応じて、投与量を減量して、安全性を確認しながら慎重に投与した。

<薬剤量設定の根拠>

薬剤量設定の根拠については、試験実施計画書にも記載されているが、2000 年 7 月 28 日に国立がんセンターで行われた小寺班班会議の席上で議論された点についても加筆して以下に記載する。

海外におけるミニ移植に用いられる本剤は、様々な投与量が用いられているが、本試験では Slavin らの移植前療法⁹に基づき海外で使用されている 30 mg/m²/day を 6 日間用いた。慢性リンパ性白血病(CLL)、成人 T 細胞性白血病・リンパ腫(ATL)患者を対象として国内で行われたリン酸フルダラビンの臨床試験⁴⁶では、最大耐容投与量は 25 mg/m²/day と設定されたが、その投与量を制限した因子は骨髄抑制であったため、造血幹細胞のサポートが得られる状況では制限とはならないこと、また、諸外国の多くの施設で同じ投与量を使用したミニ移植のレジメンにより非常に安定した臨床成績が得られていたことなどから、原法に準じた投与量を用いた。

<投与量の算出方法> (付録 16.1.1 試験実施計画書 資料 8 薬剤投与量手計算マニュアル参照)

(1) 「9.4.1.2.2.1.1 薬剤投与の基準身長と体重」に記載した方法で得られた体表面積を用い、下記の計算式にて体表面積あたりのクレアチニンクリアランス[mL/min/m²]を算出した。

$$CLcr[mL/min/m^2] = (Ucr \times Uv) / \{(Scr \times Bsa) \times 1440\}$$

CLcr [mL/min/m²]: 体表面積あたりのクレアチニンクリアランス

Ucr [mg/dL]: 尿中クレアチニン濃度

Uv [mL]: 尿量

Scr [mg/dL]: 血清クレアチニン濃度

Bsa [m²]: 体表面積

(2) 体表面積あたりのクレアチニンクリアランス(CLcr: 小数点以下第1位を四捨五入し、整数値を使用)により次表の通り投与量を算出、または投与不適格とした。

体表面積当りの クレアチニンクリアランス	投与量算出式
48 < CLcr	投与量[mg/day] = 30 × 体表面積
20 < CLcr < 47	投与量[mg/day] = 30 × (0.4 + 0.01 × 体表面積当りの CLcr) × 体表面積
20 > CLcr	投与不適格

9.4.1.2.2.1.3 ブスルファン

マブリン 4 mg/kg/day の 4 分割内服投与を day-6 と day-5 の 2 日間投与した。リン酸フルダラビンとの薬物相互作用を検討するため、投与時間は 6 時、12 時、18 時、24 時に固定した。痙攣発作の予防のため、ブスルファン投与開始 48 時間前から投与終了 24 時間後まで、バルプロ酸ナトリウム 200 mg/回を 1 日 3 回内服投与した。

<薬剤量設定の根拠>

ブスルファンに関しても、Slavin らの移植前療法⁹に基づき海外で使用されている 4 mg/kg/day を 2 日間用いた。

以下に、ブスルファンの薬剤量、薬剤投与日を設定するために、小寺班班会議の席上で議論された点について加筆する。

投与日について、Slavin らのレジメンでは、ブスルファンを day -4, -3 に投与していたが、本試験では、day-6, -5 に変更した。これは、本試験計画当初、ATG の至適投与量を検討すること(ATG の減量)に着目しており、5-10mg/kg/day x 0 day, x 2 days, x 4 days の 3 段階の投与量設定を本試験デザインに取り入れることを検討しており、患者により投与される ATG の量が異なる場合でも、リン酸フル

ダラビンとブスルファンの投与日が変わらない方が分かりやすいと考えたためであった。ATG の減量を検討した根拠は、主に以下の 2 つによる。(1) ATG の減量により、患者側の T 細胞に対する免疫抑制が弱まるために拒絶が増える可能性と、ATG は半減期が長いので、輸注されたドナーの T 細胞も抑制するが、ATG を減量することより、ドナー T 細胞が抑制されず、GVHD が増える可能性が懸念されていたが、前者については、ドイツの Bornhauser ら²⁷により、ATG を除いたフルダラビン、ブスルファンのみのレジメンで安定した生着を認めており、また、後者の GVHD の発現率についても GVHD 予防薬としてミコフェノール(MMF)を用いているものの、従来の骨髄破壊的前処置療法とほぼ同等の発現率を認めるのみで、ATG を除いたフルダラビンとブスルファンのみのレジメンでも安全性、有効性が望めるとの報告がされていたこと、(2) ATG の投与が移植後免疫回復を遅延させるという報告があり(CD4 陽性細胞の回復遅延、リンパ球幼若化試験(Phytohemagglutinin 刺激; PHA 刺激)に対する回復遅延など)⁴⁷、感染症の発症が増える可能性が危惧されていたため、ATG 減量により早期の免疫回復が期待出来、感染症のリスクが減る可能性があること、などが議論されてきた。これらを根拠に、Slavin らの施設でも ATG の減量を開始し始め、国立がんセンターにおいても、早期の免疫回復を目指し、ATG の減量を試みる検討を開始した。その後、ATG を投与しない場合でも、安定したキメラが得られるという結果が国内(国立がんセンター)でも確認され⁴⁸、これらの経緯から、本試験の移植前処置療法に ATG を加えない方法を採用することとなった。最終的に各々の薬剤の投与日、投与方法については、本治療法の経験を有する国立がんセンターで用いられている方法を採用することとしたため、ブスルファンの投与日を、day-6、-5 と設定した。

<投与量の算出方法>

「9.4.1.2.2.1.1 薬剤投与の基準身長と体重」にて計算した体重を用い、下記の計算式にて投与量を算出した。

$$\text{投与量}[\text{mg/day}] = 4 \times \text{体重}$$

9.4.1.2.2.1.4 シクロスポリン (Cyclosporine A: CsA)

GVHD の予防方法については、J-CRSU データセンターで割り付けられた方法に従った。

CsA 3 mg/kg/day の持続投与を day-1 から開始した。ただし、計算に用いる体重は「9.4.1.1.2.1.1 薬剤投与の基準身長と体重」に記載した方法で得られた値を用いた。薬剤の血中濃度 250~400ng/ml を目安に CsA の投与量を変更した(付録 16.1.1 試験実施計画書 付表 5 Cyclosporine A 投与量の調節 参照)。内服が可能になった時点で持続投与量の 2~3 倍量(経口サンディミュンでは 3 倍量、ネオオーラルでは 2 倍量)を 2 分割で 12 時間おきに内服させた。当初の経口の CSA 投与量は最低血中濃度を 150-250 ng/ml に保つよう調節した。同様に(付録 16.1.1 試験実施計画書 付表 5 Cyclosporine A 投与量の調節)に従い、血清クレアチニン値による投与量の変更も行った。腎機能増悪によりシクロスポリンを中止した

場合には適宜プレドニゾロン 1 mg/kg/day などによる GVHD 予防を行った。

day 28 を過ぎた時点で GVHD の症状がなければ 10%/週を目安に減量し、day 100 頃までに中止した。

また、ミニ移植は、通常の骨髄破壊的造血幹細胞移植に比べて、混合キメラを形成する可能性が高く、混合キメラ形成が認められた場合には、白血病再発や移植片拒絶に注意しなければならないことから、混合キメラの検索と、その結果に応じた CsA の減量方法についても試験実施計画書で規定していた。

詳細は、9.4.1.2.2.3.2 移植手技 (3) キメラ形成の検索に関する規定と CsA の減量方法 の項に後述する。

<薬剂量設定の根拠>

GVHD 予防方法については、CsA やタクロリムス(FK506)の使用、あるいは CsA と MTX の併用、または MMF の併用など、多様な手法が用いられてきた。ミニ移植のように、GVL 効果を期待する場合に、いずれの方法が適切であるかは不明であること、日本では CsA 単剤、あるいは CsA と MTX の併用療法が多く用いられてきており、臨床医にとり使い慣れた方法であること などの理由から、本試験ではこの 2 つの方法を採用し、登録症例の無作為割付法を用いた。

9.4.1.2.2.1.5 メトトレキサート (Methotrexate: MTX)

GVHD の予防方法については、J-CRSU データセンターで割り付けられた方法に従った。

CsA と MTX の併用群に割り付けられた場合に、MTX 10 mg/m² を day 1 に、7 mg/m² を day 3 及び day 6 に、それぞれ緩徐静注あるいは 30 分で点滴静注する。ロイコボリンによる救援療法は併用しなかった。

ロイコボリン救援療法の詳細について、試験実施計画書上に明記していないが、これは GVHD 予防効果に影響があるとされている「内服、筋注、静注」によるロイコボリン救援療法に相当するものであり、外用(含嗽を含む)は GVHD 予防効果に影響しない(口内炎の軽減効果についても、明らかな証拠は無い)と考えられるため、違反には含めないこととした。

<薬剂量設定の根拠>

9.4.1.2.2.1.4 シクロスポリン の<薬剂量設定の根拠> 参照。

9.4.1.2.2.2 試験薬剤に関する体内薬物動態の検討方法

本試験では、移植前処置薬としてリン酸フルダラビンとブスルファンが併用投与された場合に、両者の体内薬物動態が、相互に影響を受けるかどうかを検討した。

国立がんセンター中央病院の症例に限り、リン酸フルダラビン、ブスルファンの体内薬物動態を以下の方法で検討した。ただし、腎機能障害でリン酸フルダラビンの減量を行った症例は体内薬物動態の検討は行わなかった。

<目的>

リン酸フルダラビン、ブスルファンの併用投与が-6 及び-5 日目に行われるため、それぞれの薬剤投与後の血漿中活性代謝物(2F-ara A)、ならびに未変化体(ブスルファン)の血漿中動態について検討した。

<症例数>

目標症例数を 6 例として、登録順に実施した。ただし、頻繁な採血が困難と判断される症例については実施しなかった。

<薬剤の投与方法>

国立がんセンターにおいて登録された 6 症例について、薬物動態反応を調べるため、リン酸フルダラビン、ブスルファンの投与時間を以下のように固定した。

(1) リン酸フルダラビン:国立がんセンターにおいて登録された 6 症例について、薬物動態反応を調べるため、投与時間を 12 時 30 分～13 時に固定した。

(2) ブスルファン:投与時間を 6 時、12 時、18 時、24 時に固定した。

<採血方法>

-5 日目及び 4 日目の以下の時間に 5mL の血液を採取した。

-5 日目:12 時(ブスルファン及びフルダラビン投与前), 12 時 30 分, 13 時(フルダラビン点滴静注終了時), 13 時 30 分, 14 時, 15 時, 18 時

-4 日目:12 時 30 分

採取した血液は、ヘパリン及び erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)adenine (血漿分離時及び保存中の 2F-ara A の代謝を防ぐため)処理したチューブに入れ、遠心分離(4 , 3000rpm, 15 分)後血漿を得る。採取した血漿は-20℃で保管した。

<血漿中濃度の測定>

以下の時間における血漿中 2F-ara A 及びブスルファン濃度を高速液体クロマトグラフ法により測定した。

2F-ara A :投与前, 投与終了直後, 投与後 0.5, 1, 2, 5 及び 23.5 時間後

ブスルファン :投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3 及び 6 時間後

<測定場所>

下記の施設にて測定を実施した。

株式会社 サイエントフィック・コーディネーショングループ

〒355-0025 埼玉県東松山市前弓町 1-6-1 ZONA 1 ビル 4F

Tel:0493-25-0112 Fax:0493-25-0234

<血漿中薬物濃度推移の検討ならびに薬物動態パラメータの算出>

測定された血漿中 2F-ara A 及びブスルファン濃度をもとに、血漿中濃度推移の検討、ならびに以

下の薬物動態パラメータの算出を、日本シエーリング株式会社・前臨床開発部にて実施した。

2F-ara A : C_{peak}, t_{1/2}, CL, AUC(0-24h), AUC(0-∞)

ブスルファン : T_{max}, C_{max}, t_{1/2}, AUC(0-6h), AUC(0-∞)

9.4.1.2.2.3 支持療法

本試験では、試験開始前から起こり得ることが予測されている有害事象や合併症に対する対策として、試験実施計画書上で以下のように規定していた。

9.4.1.2.2.3.1 移植前処置療法などに伴う有害事象に対する支持療法

- (1) 悪心・嘔吐の予防のため制吐剤を適切に用いた。
- (2) 薬剤投与中及び投与直後は 150 ml/時以上の尿量を保つようにし、1 日尿量として 3,000 ml 以上を確保した。
- (3) その他、重篤な毒性が生じた場合、医師の判断にて適切な処置を実施した。

9.4.1.2.2.3.2 移植手技

(1) 末梢血幹細胞輸注に伴う規定

試験実施計画書の規定に従い、前処置療法を施行した後、移植日 (day0 と定義する) にドナーから得た末梢血幹細胞を解凍して、各施設の手技に従って患者に輸注した。

末梢血幹細胞輸注による副作用として、発熱、頭痛、悪心、嘔吐などが報告されているが、これらは赤血球溶血や、多量の DMSO が輸注されることによるもので、輸注する細胞浮遊液の体積が大きいほど副作用の発生率も高いとされている。血小板の混入も血栓・塞栓などの有害事象の原因となり得る。このため、多くの施設で抗ヒスタミン剤 (hydroxyzine 25mg, chlorpheniramin 5mg) や副腎皮質ステロイド (hydrocortisone 100mg) の前投与が行われている。また、多くの場合凍結細胞は、37℃ で急速に解凍し、通常の輸血と同様に投与するが、簡易法を用いた場合など、ときに凍結細胞中の赤血球の溶血が問題となる場合があり、幹細胞投与開始後に尿検査で潜血反応が出る場合などは、尿細管障害の予防目的でハプトグロビン製剤 4000 単位程度を点滴し、輸液量を増やすなどの対処が必要となる。これらの手技は、施設でマニュアルを用いている場合や、患者ごとに対応が異なるケースが存在するため、手技については各施設の方針に委ねた。

(2) GVHD の治療法に関する規定

Grade II (付録 16.1.1 試験実施計画書 付表 3 参照) 以上の GVHD が認められた場合はメチルプレドニゾロン 1~2 mg/kg/day の投与を開始する。投与期間及びメチルプレドニゾロンが無効の場合の second line の治療は規定しなかった。

(3) キメラ形成の検索に関する規定と CsA の減量方法

ミニ移植は、通常の骨髄破壊的造血幹細胞移植に比べて、混合キメラを形成する可能性が高く、混合キメラ形成が認められた場合は白血病再発や移植片拒絶に注意をしなければならないことから、本試験では、混合キメラの検索と、その結果に応じた CsA の減量方法について、予め試験実施計画書で規定していた。

short tandem repeat (STR)検査を定期的に施行した。キメリズム解析は株式会社ビー・エム・エルで一括して施行した⁴⁹。移植前にドナー及び患者の末梢血を用いて解析対象とするべき STR 領域を決定した。移植後は約 30±5、60±5、90±5、120±5 日後(実際にはこれらの日の間の月曜日)^{註1}に施行した。以後、さらに2ヶ月ごとに1年後まで施行する。以下のドナー・患者細胞比はT細胞分画で検討した。これらの検査で移植後 day 60±5 日以後に患者の細胞を10%以上認めた場合は免疫抑制剤を減量した。GVHD の症状がなければ2週間でCsAを漸減・中止にした。CsA 減量中に grade II 以上のGVHD が出現した場合には、CsA の減量を中止した。

<試験の結果>

上記に記載したように、試験実施計画書では、キメリズム解析の検査日とその検査の許容範囲を、「約 30±5、60±5、90±5、120±5 日後 ~ (途中省略) ~ 以後、さらに2ヶ月ごとに1年後まで施行する」と規定していた。これは原則的に月曜日の臨床検査値測定を前提としていたことによるが、月曜日が祝祭日のケースが多く、また退院後の患者については、外来日の都合など、実務上の問題もあることが、試験開始以降に判明し、検査日の許容期間の変更を行った。変更内容及び理由については、9.5.1.3.6 キメラ検査の項に記載する。その後の試験実施計画書の改訂はまだ行えていないが、評価に用いる検査値の許容範囲(補完範囲)について、[day100 までは±7、day101 以降は±14]までに広げることを決定し、本報告書の解析で用いた補完の範囲もこれに従うこととした(尚、解析計画書については、本症例検討会に先立ち作成していたため、解析計画書そのものの記載について改訂は行わなかった)。また、移植後 180 日におけるキメリズム解析検査は、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、効果安全性評価委員の助言に従い、移植後 180 日におけるキメリズム解析結果を採用することが決定し、当該時期における検査結果の提出を各試験実施医療機関に義務づけた。

(4) ドナーリンパ球輸注(donor lymphocyte infusion: DLI)の追加

9.4.1.2.2.3.2 移植手技 (3) キメラ形成の検索に関する規定と CsA の減量方法 の項に前述したように、CsA 減量にても混合キメラが改善しない場合は、白血病再発や移植片拒絶を予防する目的で、ドナーリンパ球輸注を試すことを試験実施計画書において予め規定した。ドナーリンパ球輸注については以下のように規定していた。

リンパ球の採取は移植と同じドナーから、G-CSF を用いることなくアフエレーシスを行って採取した。輸注する T リンパ球の目標細胞数は、以下のレベルに分類した。

Level 1 3×10^6 CD3 陽性細胞/kg

Level 2 1×10^7

Level 3 3×10^7

Level 4 1×10^8 もしくは採取されたすべてのリンパ球

Level 1 は免疫抑制剤の減量に反応しない症例に用いた。キメラ検査を 4 週間後に再検査してドナーの細胞が増加していない場合は次の Level に移った。増加している場合はそれ以上の DLI を行わずに、4 週ごとのキメラ検査を繰り返した。平衡状態に達した場合には、同じ Level の DLI を再度行った。DLI の間隔は 6-8 週とした。

再発した場合にも DLI あるいは化学療法を併用した DLI が行われることが考えられるが、その場合の投与方法については試験実施計画書では規定しなかった。

<試験の結果>

本試験では、CsA 減量にても 100 日以内に完全キメラに到達しない症例が 1 例認められたため、DLI を施行した。DLI の施行方法については、規定どおりに行われ、これに伴う問題は生じなかった。

(5) G-CSF の投与及び感染症予防に関する規定

造血幹細胞移植による免疫系の破壊から回復に至る過程は大きく 3 段階に分けられる。患者は各々の段階で特有の感染症を起こすことが知られている。

第 I 期(生着前期、~day29):移植後初期には長期間の好中球減少と粘膜皮膚バリアーの破綻が起こるとされている。口腔内、胃腸、皮膚などの常在菌が日和見感染の原因菌となるが、これには真菌も含まれる。更に単純ヘルペスウイルスの再活性化も生じ得る。

第 II 期(生着後、~day100):細胞性免疫の破綻が問題となる。細胞性免疫の破綻と範囲は GVHD の重症度とその免疫抑制療法の強さで決まる。生着後はヘルペスウイルス(特にサイトメガロウイルス)が問題となり、肺炎・肝炎・大腸炎などを起こす。日和見感染の重複も問題となり、特に急性 GVHD が発現している場合に、そのリスクが高い。これは急性 GVHD そのものによる免疫系の破綻と急性 GVHD の治療による免疫系の抑制が関与していると考えられている。

第 III 期(後期、day100~):特に慢性 GVHD を合併している同種移植患者、非血縁間移植、臍帯血、HLA 不一致移植などを受けた患者では、細胞性免疫、液性免疫、網内系の障害により、この時期でもウイルス感染など、感染症のリスクが問題となる。

上記に示す個々の感染症に絡んだ合併症が発現した場合の対処法は施設により様々である。従って、試験実施計画書上で対処方法について規定することは困難であることから、以下の事項を「推奨」という形で試験実施計画書にて記載した。

G-CSF は移植後 day 6 から開始し、後述する好中球の生着確認時まで投与する。細菌・真菌・ウイルス感染症の予防の投薬について規定はしないが以下の方法を推奨する。前処置開始時から好中球の生着確認時までキノロン系経口薬を投与する。フルコナゾール 200 mg/day を前処置開始時から免疫抑制剤の終了まで投与する。単純ヘルペスウイルス感染症及び帯状疱疹予防のため、アシクロビルを day -7 から

day 35 まで 1,000 mg/day 経口あるいは 750 mg/day 点滴静注の投与を行う。カリニ肺炎の予防のため、Sulfamethoxazole/Trimethoprim 合剤を生着後から少なくとも免疫抑制剤終了まで、週に 2 日、1 日 4 錠の 2 分割投与を行う。サイトメガロウイルス感染予防として、サイトメガロウイルス抗原血症検査(C7-HRP あるいは C10/C11)を生着後 day100 まで、週に1回ずつ施行する。サイトメガロウイルス抗原血症検査の結果に基づいて適宜ガンシクロビルを投与する。

細菌・真菌感染症予防例

前処置開始時から好中球回復時までシプロフロキサシンを 1 日 600 mg の 3 分割投与、フルコナゾール 1 日 200 mg を1回投与する。

ガンシクロビル投与開始基準

C7-HRP でカウントされた白血球 50,000 個中 10 個以上陽性あるいは C10/C11 でサイトスピンされた白血球 150,000 個中 10 個以上陽性となった時点³¹⁾。ただし、急性 GVHD を合併している場合には、1 個でも陽性細胞が出現した時点でガンシクロビルを開始する。

ガンシクロビル投与量

5 mg/kg 1 日 1 回の投与を開始する³²⁾。次週、陽性細胞数が 50%以上上昇していた場合には 5 mg/kg 1 日 2 回に増量する。1 日 2 回投与を行っている期間に抗原血症の減少が認められたら 1 日 1 回投与に減量する。抗原血症が陰性化したら中止する。

9.4.2 試験薬剤の同定

本試験に対して、日本シエーリング社から、試験薬剤のリン酸フルダラピンが無償提供された。これ以外の試験薬剤、及びその他の医薬品については、各試験実施施設で市販医薬品を購入、あるいは施設の判断で保険償還の申請をした。

リン酸フルダラピンの性状、成分、用法・用量などは 9.4.1.2.2 に示した通りであり、3 種類の薬剤製造番号が存在したが、製造した製薬企業で品質が保証されている。日本シエーリング社から提供された試験薬剤は、全て国立がんセンター中央病院薬剤部で保管し、症例毎に宅急便を用いて各施設に配布された。

<試験の結果>

本試験で日本シエーリング社より無償提供された、リン酸フルダラピンは、当該班研究の以外の目的による使用が成されないよう、厳重に注意喚起を行い、日本シエーリング社から提供された薬剤の外箱にも「当該班研究の以外の使用を禁じる」ことが明記された形で、配布された。これに伴う問題は発生しなかった。本試験に登録された第 1 症例目(R-002)について、薬剤溶解時の混注ミスがあったため、患者への安全性を考慮し 1 バイアル分破棄することで対応された以外は、いずれも問題なく使用され、試験実施中に事故などの報告も無かった。

9.4.3 患者の割り付け方法

本試験では、GVHD 予防方法について、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を併用した方法のいずれが優れているか検討する目的で無作為割り付けが実施された。GVHD 予防方法は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を併用した方法の各群に 30 症例の無作為な割付を行うよう計画した。なお、2 群間の比較可能性を維持するため、基礎疾患(急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候)、施設、年齢(50~59 歳、60~69 歳)、性別(男、女)を割り付け因子として動的な割付を行った。

割り付けについて、まず統計解析ソフト SAS を用いた割り付けプログラムを作成し、登録データベースに割り付けプログラムを組み入れた。割り付けプログラムの正確性を確認するため、J-CRSU データセンターにおいて、11-13 名程度の模擬患者データを作成した。J-CRSU データセンターのデータマネージャー1 名が登録データベースに患者データを入力し、割り付けプログラムの組み込まれた登録データベースにより計算された割り付け結果を確認した。これとは別のデータマネージャーが、同じ模擬患者データを用いて、最小化法を用いた手計算による割り付け結果を確認した。登録データベースより得られた割り付け結果と、手計算により得られた割り付け結果を照合し、不整合が無いことを確認した。本試験のために 3 回程度の割り付けプログラムの書き換えが行われ、その度に上記の確認作業が行われ、割り付けプログラムが正常に作動することを確認した。この記録は J-CRSU データセンターに保管されている。

<割付担当者>

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)

<割り付け結果の公表>

本試験は、安全性に対する配慮から、盲検化の方式を採用していなかった。従って、キーコードの開封を行うまでもなく、各登録症例がいずれの群に割り付けられたかが分かる形式になっている。本報告書では、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り、GVHD 予防法の比較を目的としていないことから、GVHD 予防方法に関する、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しなかった。但し、患者に発現した有害事象が、当該患者に投与されたいずれの薬剤に起因するかなど調査する必要が生じる場合もあり、患者の安全性に対する配慮から、個別に検討しても良いこととした。

9.4.4 盲検化

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。本試験では非盲検に伴う問題は生じなかった。

9.4.5 併用療法

本治療法は、毒性の強く出る薬剤を多剤併用の形で用いるため、これに伴う薬物有害反応の発現とそれに対応するための支持療法は必須であると考えられていた。また、移植に伴う様々な合併症(VOD, GVHD, 感染症)などに対応するための併用療法、拒絶や再発に対応するための DLI や再移植などの可能性も想定されていた。本試験の結果を、将来的により一般の患者集団に外挿するという観点に基づいて治療法の効果と安全性を評価すべきであると考え、併用することにより許容出来ない有害事象が発生する可能性があると考えられた併用療法(9.4.1.2.1 試験薬剤 の各薬剤の併用禁忌の項に記載した内容)、及び試験薬剤の効果を減じると考えられた薬剤(メトトレキサート使用症例に対するロイコボリン救援療法)以外に制約はつけなかった。また、結果の解釈に影響を与え得る、造血幹細胞移植直前の化学療法、及び再移植、化学療法などの後治療については、有効性・安全性の評価に影響すると考え、試験中止として解析対象集団から外すことを規定した。

移植後 100 日以内の短期観察期間中に併用された試験薬、及びそれ以外の全ての併用薬情報(薬剤名、用法・用量、使用理由)を症例報告書に記入した。これは、薬剤の使用状況及び薬効評価・安全性に影響を及ぼす可能性のある併用薬を確認すると共に、重篤な有害事象発生時に迅速に対応することを目的とした。

9.4.6 治療方法の遵守

本試験方法を遵守させるため、以下の各種方法を採用した。

- (1) 試験開始以降に生じた各試験実施医療機関からの問合せを踏まえ、適宜試験実施計画書を改訂し、試験薬剤の投与量なども含め、治療方法について分かりやすい記載に変更した。
- (2) 試験薬剤の投与量の計算が非常に複雑であり、混乱を招く可能性があると考えられたため、試験実施医療機関の有力な候補と考えられた施設を試験開始前に試験訪問し、試験薬剤の投与量の計算方法も含めた説明会を開催し、指導した。
- (3) J-CRSU データセンターで仮登録番号、及び本登録番号を発行する際、「ドナーから末梢血幹細胞(CD34 陽性細胞)採取を行うための計算に用いる患者体重」、「試験薬剤の投与量」について中央一括計算した計算値(手計算、電子計算の 2 通りの方法を用いた)をそれぞれ同時に発行し、試験実施医療機関の責任医師らに伝えた。
- (4) 試験薬剤の投与量に関する手計算用マニュアルと手計算用シートを作成し、試験実施計画書の資料とした(付録 16.1.1 試験実施計画書 資料 8 本登録時体表面積当たりのクレアチニン・クリアランス及び薬剤投与量手計算マニュアル、手計算用シート 参照)。施設で個別に計算した値が J-CRSU データセンターから発行された計算値と同じであることを確認し、最終的には施設の判断で、これを患者への治療に適用するよう規定した。

* (3), (4)の過程により、J-CRSU データセンターと試験実施医療機関の2機関で、試験治療に関する重要な情報について二重確認出来ることから、被験者の安全性配慮の観点から有効であると考えた。

(5) 定例班会議、ミニ移植のメーリングリストを通じて、必要に応じて啓蒙をかねた連絡(事故事例の紹介も含む)を行った。

実際に患者に施された試験薬剤の投与量については、試験実験計画書において、毎日観察し、症例報告書(及びワークシート)に記載した。

<上記方法を採用した根拠>

(3) ドナーから末梢血幹細胞採取を行う際に、患者体重あたりの CD34 陽性細胞数の必要量を試験実施計画書で規定していたが、仮に、CD34 陽性細胞数の必要量を計算するための患者体重の計算値が不適切である場合、生着の結果に影響を及ぼすだけでなく、幹細胞を採取されるドナー、及び採取細胞を輸注される患者に対する身体的負担と有害事象の発現を認める可能性もあると考えた。このような医療事故を避けるため、本方式を導入した。これにより、重大な問題は発生しなかった。

(2), (4) 試験薬剤の投与量の計算が非常に複雑であり、混乱を招く可能性があると考えられたため、試験実施医療機関の有力な候補と考えられた施設を試験開始前に訪問し、試験薬剤の投与量の計算方法も含めた説明会を開催し、指導した。

<試験結果>

試験実施中に、既に患者(R-026)に投与されたメトトレキサートの投与量が誤っていたことに担当医が気づき、J-CRSU データセンターが報告を受けた。原因は試験実施医療機関における手計算のミスであったが、幸い、患者に投与された薬剤量は計算値に対する+3%の差のみであり、患者にはこれに伴う重要な副作用の発現は見られなかった。その後開催された定例班会議(2003年6月15日)で、他の試験実施医療機関への啓蒙を兼ねて本事例を紹介し、再発防止策とした。その後、試験薬剤の投与量に関する重大な問題は生じなかった。

9.5 有効性及び安全性の項目

9.5.1 有効性及び安全性の評価項目及びフローチャート

9.5.1.1 有効性及び安全性の評価を行うためのフローチャート

本試験実施計画書で規定した有効性、安全性の評価を行うためのフローチャートを以下に示した。下図は、試験実施医療機関に配布した試験説明用のビデオの中で用いたものとほぼ同様である(一部解説を加えるために手直した箇所がある)。