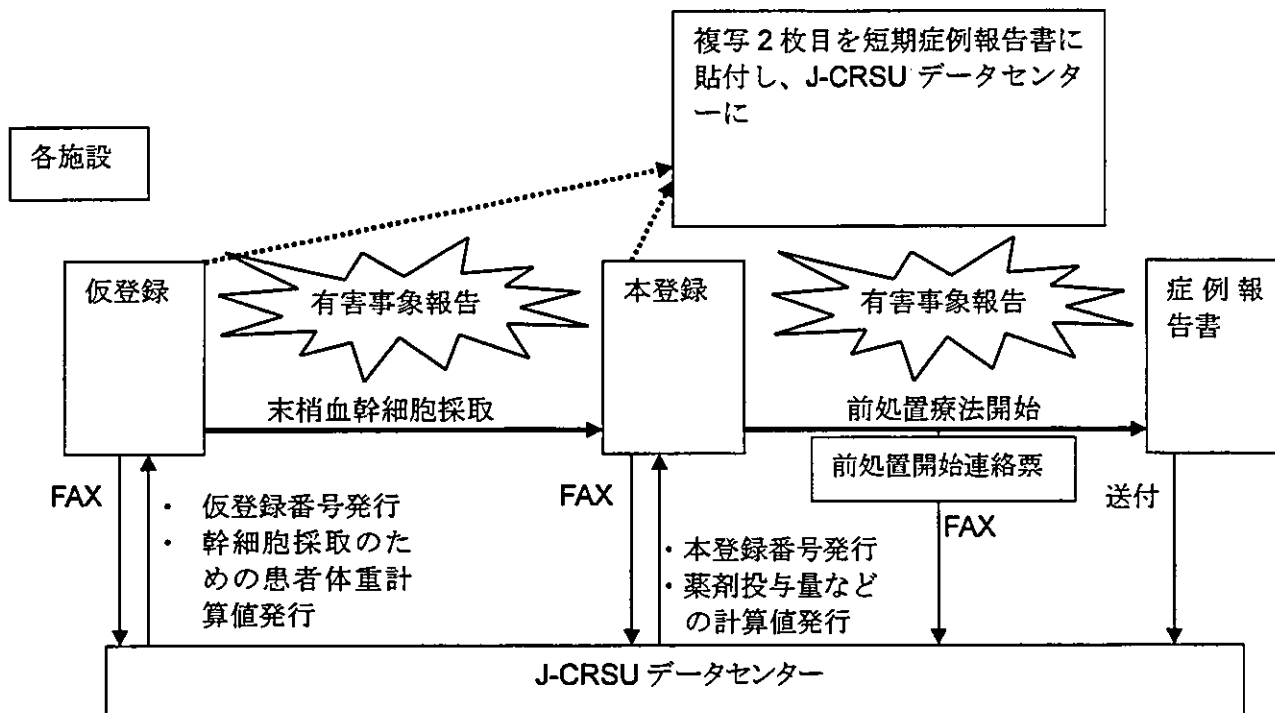


図 9.5.1.1a 試験の流れ 1:同意取得から登録まで



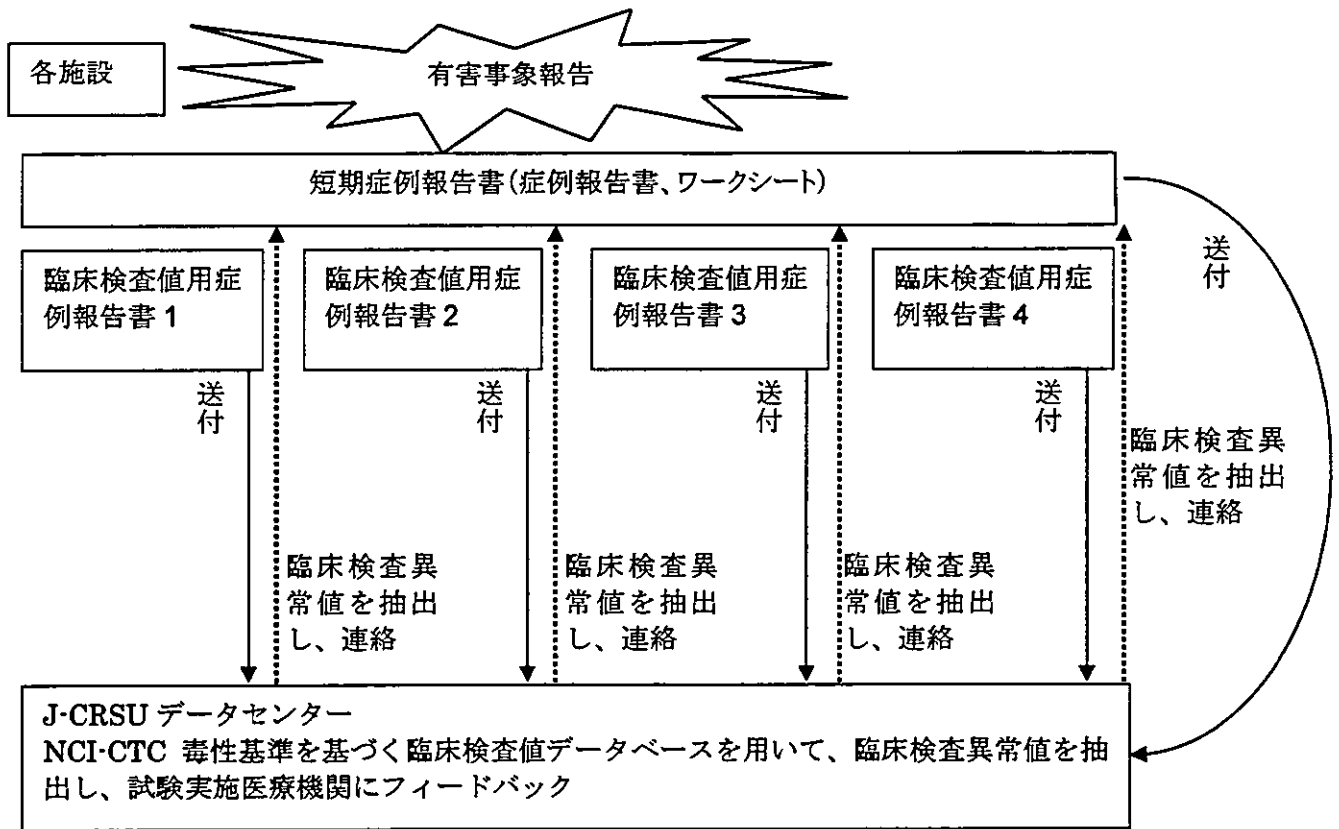
造血幹細胞移植を受けた患者の有効性及び安全性については、本登録以降からのデータが評価の対象となるが、ドナーの安全性についても、移植の成功を考える上で重要な事項であることから、G-CSF 投与開始以降に発生した安全性データ(有害事象情報)に関しても、ドナー調査票を用いて情報収集した。

仮登録票、本登録票に記載された内容のうち、患者、及びドナーの人口統計学的測定値、適格・除外基準の評価などに関する項目は有効性・安全性を評価する上での、患者のベースラインデータとして重要であると考え、症例報告書に複写を貼付して提出するよう規定した。これ以外の移植前情報については、症例報告書を用いて収集した。

本登録以降、試験が遅滞なく進行していることを確認するため、前処置開始時に、前処置開始連絡票を用いて FAX 連絡を義務付けた。

前処置開始以降に発現した有害事象報告は症例報告書に記載させた。重篤有害事象、及び重要な副作用については、急送的に J-CRSU データセンターに報告するよう規定した。

図 9.5.1.1b 試験の流れ 2 :本登録以降(day-14)~day100

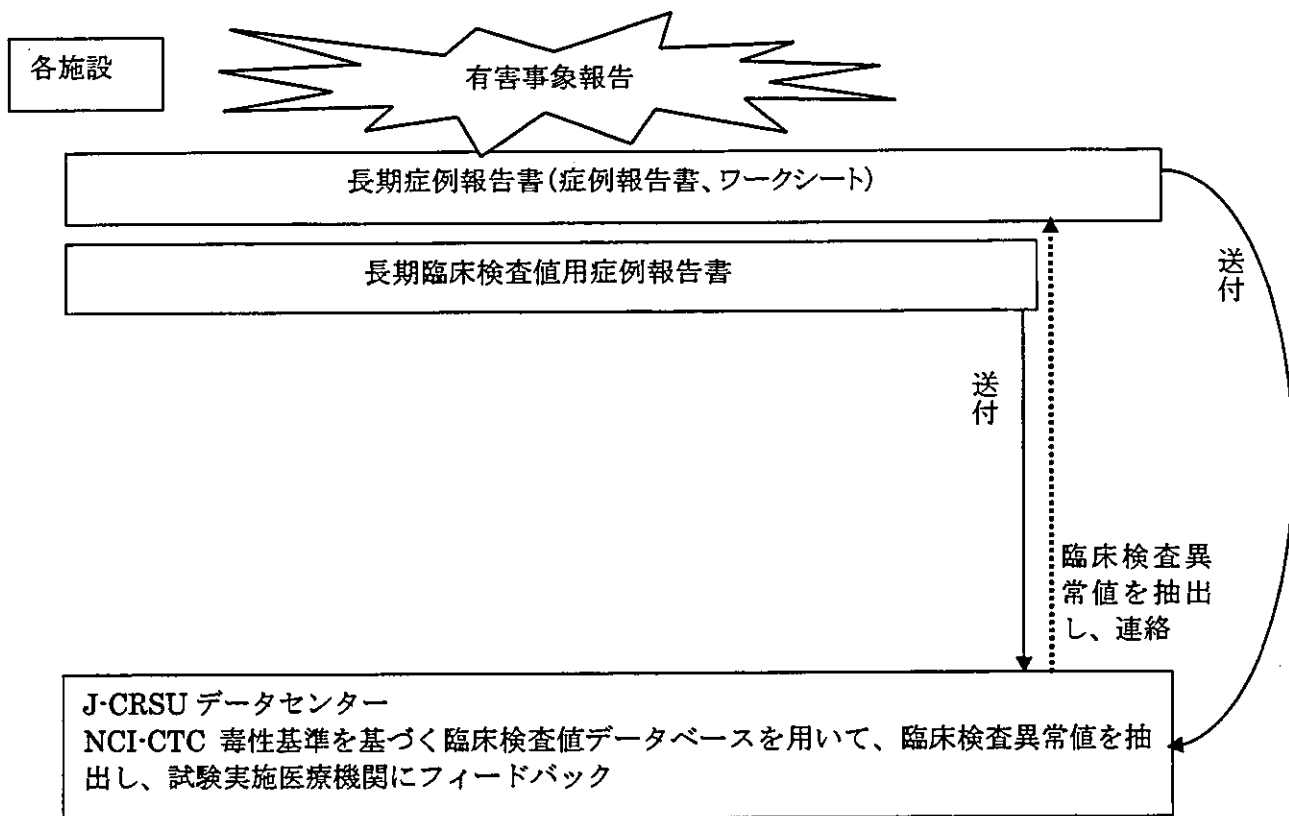


造血幹細胞移植を受けた患者の有効性、安全性に関する評価は、移植前処置療法開始後毎日行い、症例報告書(及びワークシート:日々の臨床経過を記載するための複写式報告書)に記載した。移植後100日の短期観察を終了した時点で、J-CRSU データセンターに症例報告書を提出するよう規定した。

患者の臨床検査値に関する調査票は、短期観察期間を4分割した期間(移植前~移植後14日、移植後15日~移植後28日、移植後5週~移植後10週、移植後11週~移植後100日)のデータについてそれぞれまとめ、適時に J-CRSU データセンターに送付するよう規定した。J-CRSU データセンターでは NCI-CTC 毒性基準を基にした臨床検査データベースを用いて異常値を抽出し、各試験実施医療機関にその結果をフィードバックした。これにより、臨床検査異常値に関する有害事象の報告漏れを防ぐよう努めた。

短期観察期間中に生じた有害事象報告は症例報告書に記載するよう規定した。重篤有害事象、及び重要な副作用については、急送的に J-CRSU データセンターに報告させた。

図 9.5.1.1c 試験の流れ 3 : day101～移植後 1 年



移植後 100 日の短期観察以降も定期的に有効性、安全性に関する評価を行い、症例報告書(及びワークシート:日々の臨床経過を記載するための複写式報告書)に記載する。移植後 1 年の長期観察を終了した時点で、J-CRSU データセンターに症例報告書を提出するよう規定した。

患者の臨床検査値に関する調査票は、1 年の観察終了後、適時に J-CRSU データセンターに送付するよう規定した。J-CRSU データセンターでは NCI-CTC 毒性基準を基にした臨床検査データベースを用いて異常値を抽出し、各試験実施医療機関にその結果をフィードバックした。これにより、臨床検査異常値に関する有害事象の報告漏れを防ぐよう努めた。

長期観察期間中に生じた有害事象報告は症例報告書に記載するよう規定した。重篤有害事象、及び重要な副作用については、急送的に J-CRSU データセンターに報告させた。

尚、中間レビューの導入を決定した際、効果安全性評価委員会より、移植後 180 日のキメリズム解析結果についても追加情報収集し、分析するよう指示を受けたことに伴い、長期観察期間のうち、移植後 180 日までの長期-1 観察期間中のキメリズムに関するデータを収集するための症例報告書を J-CRSU データセンターで試験途中に作成し、各試験実施医療機関に配布した。各試験実施医療機関で、記載した後、J-CRSU データセンターに提出するよう指示した。症例報告書の移植後 180 日における提出方法につい

ては、高上班定例会議での連絡、及び患者を登録している試験実施医療機関への個別の書面による連絡手段を用いると共に、試験実施計画書も第 6 版への改訂の際に付記した。

9.5.1.2 有効性及び安全性の評価項目

有効性及び安全性の評価項目に関しては、試験実施計画書で以下のように規定した。

9.5.1.2.1 有効性の評価項目

1. 主要評価項目

ミニ移植における抗腫瘍効果の理念がドナー由来の造血細胞による免疫作用に基づくことから、以下の 2 つの条件を満たした場合には安全にドナー由来の造血を確立したと判断できると考え、主要評価項目とした。

(1) 移植後 100 日時点での生存

(2) ドナー型完全キメラの達成 (移植後 day 90±5 の時点で donor 由来細胞が 90%以上)

2. 副次的評価項目

(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

(2) 前処置の毒性(移植後 20 日以内、付録 16.1.1 試験実施計画書 表 4 参照)

(3) GVHD の頻度・重症度の検討(付録 16.1.1 試験実施計画書 表 3 参照)

(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、180 日での完全キメラ達成率

(5) 移植後の免疫能回復(CD4/8/19 陽性細胞、IgG/A/M 定量)

(6) 術前療法に用いる薬剤の薬物動態

(7) DLI による移植片拒絶の防止、抗腫瘍効果

(8) 移植後 180 日における疾患ごとの生存率、無病生存率(CML においては *bcr/abl* mRNA の評価を含む)

<評価項目に関する補足説明>

本試験で中間レビュー導入が決定した折、試験責任医師、プロトコール委員、統計解析責任者・担当者により、評価項目の選定を行った。その後、効果安全性評価委員の助言を踏まえて、中間レビュー用の評価項目として、本実施計画計画書に定めた移植後 100 日までの有効性、安全性に関する全てのデータ、ならびに移植後 120、150 及び 180 日のキメリズム解析 を設定することが決定した。尚、「本実施計画計画書に定めた移植後 100 日までの有効性、安全性に関する全てのデータ」については、「移植後 1 年」などの用語を、移植後 180 日に読み替えることとした。

以下に上記の評価項目からの変更点のみ記載する。

[主要評価項目]

評価項目については、不変とする。但し、移植後 120 日、180 日のデータを新たに追加し、検討する。

[副次的評価項目]

- (1) 移植後180日時点での生存率、無病生存率、抗腫瘍効果、及び移植後1年後の生存率
- (4) 完全キメラ達成までの期間・推移については、移植後120日、及び移植後180日までの評価を加える。
- (2), (3), (5), (6), (7) 不変
- (8) 中間レビュー実施時までの途中死亡例について、医学的レビューを行う。

9.5.1.2.2 安全性の評価項目

1. 患者に対する安全性の評価項目

患者の安全性について、本登録以降に発生したあらゆる安全性情報(有害事象情報)を収集する。

2. ドナーに対する安全性の評価項目

ドナーの安全性について、G-CSF 投与開始以降に発生したあらゆる安全性情報(有害事象情報)を収集する。

9.5.1.3 評価項目の検討のためのデータ収集方法、及び観察項目

本試験に登録された患者及びドナーに関する以下の評価項目について、症例報告書に記載し J-CRSU データセンターに報告するよう、試験実施計画書で規定した。本臨床試験では、収集すべき評価項目が非常に多く、また企業主導の治験の場合と異なり、本臨床試験に協力可能な試験協力者(Clinical research coordinator ; CRC)を有さない施設が多かったこと、また毒性の評価などほぼ毎日程度が変化し得る情報について、可能な限り正確なデータを収集することなどを目的として、症例報告書は、移植領域の特殊性を考慮した趣向を凝らした。以下にその特徴を簡単に説明する。

患者について、仮登録票、本登録票、有害事象報告書を除き、以下の 4 種類の症例報告書を用意した。

- (1) 症例報告書(短期・移植後 180 日までの長期-1・移植後 1 年までの長期-2):仮登録票及び本登録票の複写を貼付できる欄を設け、転記ミスによる誤情報の収集を避けるように努めた。
移植前から移植後 100 日までの観察項目については短期症例報告書に、移植後 180 日までの観察項目については長期-1 症例報告書に、移植後 1 年までの観察項目については長期-2 症例報告書に記載する。
- (2) ワークシート:ノート型の複写式の症例報告書の形態を持たせ、日々変化し得る身体所見、移植前処置関連毒性の有無・程度の評価、輸血の有無、食事摂取量、バイタルサイン、GVHD の grading などを記載できるようにした。施設で認められる場合は、複写の一部を施設の診療録として保管することが可能であり、これにより、診療録から症例報告書への転記ミスを回避、あるいは減らし得る手段を採用した。

(3) 臨床検査値調査票:臨床検査値を記載するための調査票であるが、転記の手間と転記ミスによる誤情報(誤データ)の収集を防ぐため、臨床検査結果のアウトプットを貼付できる欄を設けた。

ドナーについては、ドナー報告書(長期)を用意し、幹細胞採取前から幹細胞採取後 1 年までの評価について記載するよう規定した。尚、ドナー報告書の記載については、日本造血幹細胞移植学会のドナーフォローアップ事業調査票の記載をコピーして貼付することを許容し、転記ミスによる誤情報を回避、あるいは減らし得る手段を採用した。

9.5.1.3.1 身体所見

ECOG の performance status、体温(1日内の最高体温、測定時刻を記録)、血圧(1日内の初回測定値)、体重(1日内の初回測定値)、食事摂取量(1日3食の主・副食全ての摂取状況の平均として1/3未満、1/3以上2/3未満、2/3以上の3段階で評価する)、自・他覚症状及び理学的所見については前処置開始時から週に3回以上記録する。但し、経過良好で患者が退院した場合は、外来にて週に1回の記録とする。移植後 day 100 以降は月に1回の記録とした。

複写式ワークシートに記録し、2枚目を原資料として施設保管(カルテと共に保管)、1枚目を症例報告書とともに提出した。

9.5.1.3.2 血液検査

前処置開始時から移植後 day 28 までは、1週間に3回以上、day 28 から day 100 までについては、1週間に1回、day 100 以降については、4週間に1回、以下の項目の血液検査を行った。ただし、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画については生着日を正確に定めるため、11-4 に示す生着の基準を満たすまでは2日間の連続した欠側がないように測定した。

各施設での測定報告書(測定伝票)を原資料とし、その写しを症例報告書の所定の箇所に添付するか、もしくは測定結果を症例報告書に転記した。5週以降の検査については、それぞれの基準日に最も近い測定日の結果を採用した。

なお、溶血等の影響で測定値に異常がみられた場合には、当該検査日に採血し直した測定値を代用するか、あるいは当該検査日に最も近い検査値を代用した。

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、血小板数、ヘマトクリット値、白血球分画(%、小数点以下切り捨て)、網状赤血球数(%)、総蛋白、アルブミン、Na、K、Cl、BUN、血清クレアチニン値、総ビリルビン値、直接ビリルビン値、GOT、GPT、ALP、LDH、γGPT、CRP

9.5.1.3.3 治療関連臓器毒性

付録 16.1.1 試験実施計画書 表 4 前処置による毒性の GRADING に示す毒性の Grading に従い、前処置開始時から移植後 20 日目まで週に3回以上、治療関連臓器毒性を評価した。ただし、これとは別

個に、有害事象については試験期間を通じて、各臓器別に NCI-CTC ver.2 JCOG 日本語版⁵⁰ (但し、クレアチニン値は、原著の基準に従う)などに従い評価した。

9.5.1.3.4 生着の評価

移植術後の生着率及び造血回復の速度について記録した。

好中球数は白血球数と白血球分画の好中球 (neutrophil=stab+seg) の割合から算出した。好中球の生着の基準は 2 ポイント連続して 500/ μ l 以上となった時点、血小板の生着は 7 日間以内に血小板輸血を行わずに 2 ポイント連続して 20,000/ μ l を上回った時点とした。ただし、移植後 G-CSF 開始後 2~3 日以内に患者の残存白血球の上昇と考えられる一過性の白血球上昇を認めることがあるが、これは生着とは見なさなかった。好中球が常に 500/ μ l 以上の場合には評価不能とした。また、休日などで白血球分画が検査できない場合には、直前の検査可能日の分画を流用して好中球数を計算した。

移植後 day 28 日の時点で好中球の生着が得られない場合を不生着と定義した。この時点で再移植療法などの救援療法が必要となった症例は、次治療開始時点で主要評価項目については失敗例と評価し、プロトコール治療を中止した。

9.5.1.3.5 急性及び慢性 GVHD の評価

移植日から移植後 day 28 までは、1 週間に 3 回以上、day 28 から day 100 までについては、1 週間に 1 回、付表 3 に示す各臓器の Staging に従って急性 GVHD を評価した。GVHD を疑う病変に対しては、原則として生検を行うことによって確定診断を行った。移植後 day 100 以降は、付録 16.1.1 試験実施計画書 表 6 に示す Scaling に従い、慢性 GVHD を 4 週間に 1 回記録した。

9.5.1.3.6 キメリズム検査

末梢血を用いたキメリズム解析 (STR 法) は移植後約 30 \pm 5、60 \pm 5、90 \pm 5、120 \pm 5 日 (実際にはこれらの期間中の月曜日) に施行した。以後、さらに 2 ヶ月ごとに 1 年後 (実際にはこれらの期間中の月曜日) まで施行した。ドナー・患者細胞比は T 細胞分画で検討した。

中間レビューの導入が決定したことに伴い、効果安全性評価委員からの指示に従い、移植後 180 日におけるキメリズム検査を義務付けた。また、中間レビューに先立って行われた症例検討会 (2005 年 9 月 22 日) において、キメリズム検査の許容期間を、移植後 100 日までは \pm 7 日、移植後 101 日以降は \pm 14 日に変更した。(9.7.1.2 統計解析計画 の項参照、症例検討会の内容及び議事録については、付録 16.2.2 検討項目を参照のこと。)

9.5.1.3.7 免疫能の評価

移植後 day 30 \pm 5、day 60 \pm 5、day 90 \pm 5、day 120 \pm 5、day 365 \pm 5^{*1} に末梢血 CD4、CD8、CD19 陽性

細胞数及び IgG、IgA、IgM を測定する。検査報告書(検査伝票)を原資料として、症例報告書に結果を転記した。

*1; 移植後免疫の回復には 1-2 年要することから、day365±5 の検査が有効であると判断され、試験実施計画書改訂第 6 版より追加された。

中間レビューに先立って行われた症例検討会(2005 年 9 月 22 日)において、免疫能の評価に用いる検査値の許容期間を、移植後 100 日までは±7 日、移植後 101 日以降は±14 日に変更した。

9.5.1.3.8 感染症の評価

発熱など感染症を疑う所見がある場合には血液培養、画像検査を含め感染症の診断のための検査を行った。確定診断のために、極力生検組織の病理学的あるいは微生物学的診断を得るよう努力した。サイトメガロウイルス(Cytomegalovirus; CMV)抗原血症検査については生着確認後、移植後 100 日まで週に1回の割合で検査した。

CMV 感染症の評価について、移植前の抗体価の測定を患者に義務付けていなかったことが中間レビューの準備段階で判明した。事後的なデータの収集の可能性については、調査中であり、本試験の最終報告書作成時に併せて検討する予定である。

9.5.1.3.9 抗腫瘍効果の評価

移植後 day 30±5、day 90±5、day 180±5、day365±5^{*1} に骨髄検査を行い、腫瘍の状態を評価した。その都度、染色体 G 分染検査を提出した。慢性骨髄性白血病などで RT-PCR 法によって微少残存病変を評価し得る場合には、骨髄検査ごとに RT-PCR^{*2} を施行した。検査報告書(検査伝票)を原資料として、症例報告書に結果を転記した。

*1; 移植後の抗腫瘍効果の評価の見直しのために day365±5 の検査が有効であると判断され、試験実施計画書改訂第 6 版より追加された。

*2; RT-PCR 検査については、本臨床試験において義務付けるものではなく、症例毎に検査の必要性を検討した上で対応するよう、ミニ移植のメーリングリストを利用して連絡した(2002 年 10 月 11 日)。

尚、本臨床試験の登録症例において RT-PCR 検査を行う場合にかかる経費は、班研究費から支給した。

9.5.1.3.10 event-free survival, overall survival の評価

無病生存率(event-free survival)について、急性白血病においては完全寛解状態から血液学的再発を認めた場合、慢性骨髄性白血病・骨髄異形成症候群においては完全寛解が得られなかった場合、及びあらゆる理由による死亡をイベントと定義し、移植日(day 0)からイベント発生日までの時間を、カプランマイヤー法を用いて評価した。ただし、慢性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群で完全寛解が得られなかった場

合には、移植日の時点で event が発生したものとした。生存率(overall survival)については移植日からあらゆる理由による死亡までの時間を評価した。

9.5.1.3.11 DLI の効果の評価

DLI を行った場合には、付録 16.1.1 試験実施計画書 表 1 各疾患の病態の定義 [ドナーリンパ球輸注に対する反応の定義] に従い、DLI による移植片拒絶の防止効果、抗腫瘍効果、GVHD の発症を観察した。

9.5.1.3.12 抗 A、抗 B 抗体の評価

赤血球 ABO 型不一致の移植においては、溶血反応あるいはドナー赤血球生着の遅延などを評価するため、抗 A、抗 B 抗体について移植後 day 100 までは 1 週間に 1 回以上評価した(抗体の有無だけでなく、抗体価の定量が可能な場合は抗体価を記載した)。また、マイナー不適合(ドナーが患者赤血球抗原に対する抗体を有する状態)の場合は、移植後 1~2 週間に急激な溶血反応が生じる可能性があるため、溶血を疑う所見が認められた場合には、クームス試験などを追加し、ステロイドの投与や、輸血には洗浄赤血球を用いるなどの対処を行った。ただし、網状赤血球数が 10%以上に回復し、かつ溶血の所見が認められない状態が得られたら、上記抗 A、抗 B 抗体価の検査は中止した。

9.5.1.3.13 患者の安全性情報

本登録開始以降に発現したあらゆる有害事象について、症例報告書を用いて収集する。発現した有害事象の因果関係については、試験実施計画書に詳細に記述していないが、高上班班会議、及び試験訪問説明会などで周知させてきた内容について以下に記載する。

治療の特殊性を考慮して、「移植前処置によるもの」、「感染症によるもの」、「GVHD によるもの」、「原疾患・合併症によるもの」、「その他」に分類し、各項目との因果関係を複数選択可として判定する。また、前記の原因分類のうち、例えば「感染症によるもの」は、市中感染などで見られるような原疾患や移植に起因しないもの、原疾患による骨髄抑制状態に起因するもの、前処置療法による骨髄抑制状態に併発する、あるいは GVHD 及び GVHD 治療薬による免疫不全状態に合併する、など造血幹細胞移植治療によるものなど複数の病態が考えられるため、特に治療法の安全性を評価するために行う本試験においては、治療法に関連する事象であるか否かを区別することが重要であるとの考えに基づき、各事象について、「治療との関連性」についても、同時に評価する。

観察期間中に発現した重篤有害事象及び重要な副作用については、9.6.1 データの品質管理 の項に示す方法で収集する。

9.5.1.3.14 患者のフォローアップ調査項目

患者の有害事象、転帰等の安全性調査については、移植後 1 年以降も 1 年経過毎に、本試験全体の

終了まで継続して調査する。

9.5.1.3.15 ドナーに関する安全性調査

本試験の開始当初は、同種末梢血幹細胞移植ドナーの安全性情報については、原則的に日本造血幹細胞移植学会の同種末梢血幹細胞ドナー登録センターに登録し、フォローアップを受けるシステムが全国的レベルでとられていたことから、本試験についても、これに準じ、安全性に関するあらゆる調査を報告するよう推奨していた。しかし、試験中に重大な有害事象や重要な副作用が生じた場合は、本試験においても適時、適切な対応を取り、必要に応じて他の試験実施施設へ周知させる必要があったこと、ドナーの適格・除外条件や検査項目が同学会のものやや異なっていたこと、同学会の調査票回収率は 60%程度であったことから、被験者の安全性を考慮し、第 5 版作成時に改訂を行い、本試験で発生した事象については、独自の調査を行うことを規定した。これ以前にドナーの登録を認めた症例についても、情報を収集した。

9.5.1.3.15.1 登録時評価項目（ドナー背景）

ドナーの背景因子としてイニシャル、性別、カルテ番号、生年月日(登録時年齢)、同意取得日、身長、体重、血液型、レシピエントとの関係(HLA 一致状況)、選択・除外基準に対する適否を評価、確認した。

9.5.1.3.15.2 幹細胞採取時評価項目

幹細胞採取前に既往歴、合併症、脾臓の大きさ及び脾腫の有無、血液学的検査(WBC, RBC, Hct, Hb, Plt, 白血球分画、網状赤血球数)、生化学検査(AST, ALT, ALP, LDH, T. Bil, Cr, BUN, UA, CRP)、血清学的検査(HBs 抗原、HBc 抗体、HCV 抗体、HIV-1 抗体、HIV-2 抗体、HTLV-1 抗体、梅毒血清学的検査、CMV 抗体、ヘルペス血清学的検査)、過去の造血幹細胞採取の有無、同意取得日から採取病院最終受診日までの使用薬剤(採取病院以外の医療機関で処方された薬剤であっても、幹細胞採取のために必要があって処方された薬剤であれば可能な限り記載する。)を評価、確認した。

9.5.1.3.15.3 幹細胞採取後のドナーの健康状態

幹細胞採取後のドナーの健康状態について、幹細胞採取日から 1 年後までの期間に発生した有害事象及びドナーの転帰について調査を行った。

なお、ドナーの健康状態の確認のため、退院後も定期的に受診するように指導することとするが、患者に尋ねることによって情報が十分に得られる場合には、患者との面談を元に報告書に記入しても良いこととした。また、患者より十分情報を得ることが困難な場合には、電話等の方法によって調査を実施した。ただし、有害事象の発現が確認された場合は、可能な限り診察・検査等を実施するとともに、有害事象の消失ないしは回復を確認した。

9.5.1.3.15.4 ドナーの安全性情報

ドナーについて、G-CSF 投与以降に発現したあらゆる有害事象について、症例報告書を用いて収集する。発現した有害事象の因果関係については、試験実施計画書に詳細に記述していないが、高上班班会議、及び試験訪問説明会などで周知させてきた内容について以下に記載する。

処置の特殊性を考慮し、「G-CSF との関連性」、「(末梢血幹細胞)採取との関連性」、「他の要因(具体的な内容の記載)」の各項目について因果関係を判定するよう規定した。

また、医学的に重要あるいは重篤と考えられる有害事象の発現を認めた場合は、詳細を調査した上で報告する。

9.5.1.3.15.5 ドナーフォローアップ調査項目

ドナーの有害事象、転帰については、移植後 1 年以降も 1 年経過毎に、本試験全体の終了まで継続して調査していく。

<試験結果>

本試験に登録された患者のドナー 1 症例(D-009)に末梢血幹細胞採取後 約 2 年後の結腸癌発症の報告が認められた。

9.5.2 測定項目の適切性

9.5.2.1 主要評価項目

- (1) 移植後 100 日時点での生存
- (2) ドナー型完全キメラの達成 (移植後 day 90±5 の時点で donor 由来細胞が 90%以上)

上記(1), (2)を同時に満たした症例を「成功」と定義し、その成功率を評価した。

<主要評価項目の設定根拠と適切性>

理想的な主要評価項目としては長期の生存率及び無病生存率とすべきであるが、本試験における対象患者は、幹細胞移植を行うならば治癒が望めるにもかかわらず、高齢であるがために通常の幹細胞移植自体が行えない者である。過去の報告から、ミニ移植における抗腫瘍効果の理念がドナー由来の造血細胞による免疫作用に基づくとされている⁹。これより、早期に安全なドナー型完全キメラの達成が長期生存に結びつくと予想され、代用的な主要評価項目として選定することが適切であると考えた。また、腫瘍の増悪による死亡と移植関連死亡を区別することが困難な場合があることや、比較的病態の安定している患者を対象としていることから、早期の腫瘍による死亡の可能性が低いことから、あらゆる原因による死亡を移植の失敗と見なし、移植後 100 日時点での生存を評価項目とした。上記の 2 つの条件を満たした場合には安全にドナー由来の造血を確立したと判断できると考え、この成功率を評価することを規定した。

9.5.2.2 副次的評価項目

1. 移植後 180 日における生存率、無病生存率及び抗腫瘍効果、移植後 1 年における生存率

<設定根拠と適切性>

9.5.2.1 主要評価項目 の項に前述した如く、本来、治療法の有効性を評価するための最も適切な評価項目は、客観的な評価指標である生存率や無病生存率であることから、本試験の副次的評価項目として適切であると考え設定した。

2. 前処置の毒性

<設定根拠と適切性>

ミニ移植は、従来の骨髄破壊的造血幹細胞移植に比べ、治療強度を軽減することにより、治療関連毒性、治療関連死亡などの低下が期待される治療法である。但し、本試験では、高齢であるが為に治療関連毒性の発現が増えると考えられ、従来の骨髄破壊的移植の適応外となる患者を対象としていることから、高齢者における本治療の安全性を評価する上で、前処置の毒性評価は重要であると考え、副次的評価項目とした。

3. GVHD の頻度・重症度の検討

<設定根拠と適切性>

GVHD の頻度・重症度は、本治療法の安全性を考える上で、重要な評価項目であるが、GVHD の頻度を抑えることが必ずしも長期生存につながらないと考えられることから、副次的評価項目とした。

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

<設定根拠と適切性>

造血回復やキメラの推移は、拒絶や再発の指標として重要であることから、副次的評価項目とした。

5. 移植後の免疫能回復(CD4/8/19 陽性細胞、IgG/A/M 定量)

<設定根拠と適切性>

移植後の免疫能回復は、移植後合併症として時に致死的となるため問題とされている感染症と深く関係しており、有効性・安全性を考える上での客観的評価指標として重要であると考え、副次的評価項目とした。

6. 術前療法に用いる薬剤の薬物動態

<設定根拠と適切性>

移植前処置療法としてのリン酸フルダラビンとブスルファンの薬物動態が互いに影響を受けないか、毒性の発現増加に関与していないか などを確認することが安全性の観点から重要であると考え、評価項目とした。

7. DLI による移植片拒絶の防止、抗腫瘍効果

<設定根拠と適切性>

キメリズムの状態が拒絶、GVHD、GVL 効果に影響を与えることはよく知られており、DLI は、これらを引き起こす同種免疫のバランスを変えるための操作手段である。そこで、DLI 施行後の同種免疫のバランスや GVL 効果を評価することは重要であると考え、評価項目に設定した。

8. 移植後 180 日における疾患ごとの生存率、無病生存率(CML においては *bcr/abl* mRNA の評価を含む)

<設定根拠と適切性>

疾患、あるいは疾患リスクは生存率や無病生存率などに対する予後因子と考えられていること、また、ミニ移植は GVL 反応を最大限に利用した治療法であり、同種免疫による治療効果は疾患により異なるのではないかと考えられていることから、有効性を評価するために本項目が重要であると考え、評価項目に設定した。

9.5.3 薬物濃度の測定

本治療法は、国内外により様々な治療レジメンが利用されており、安全性が十分に確認されていない。移植前処置療法としてのリン酸フルダラビンとブスルファン薬物の動態が互いに影響を受けないか、毒性の発現増加に関与していないか などの項目について確認することは、安全性の観点から重要であると考え、評価項目とした。検討方法の詳細については、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 の項に前述した。

9.6 データの品質保証

9.6.1 データの品質管理

データの品質管理は以下に示す手順書、マニュアルに従い、J-CRSU データセンターが中心となり行った。

- (1) 試験実施計画書の作成段階より、J-CRSU データセンターや、統計担当者・責任者が参加し、ミニ移植のメーリングリスト(minitransplant@umin.ac.jp)など公開討論の場を設け、適格・除外基準、評価項目の妥当性について検討した。
- (2) 9.5.1.3 評価項目の検討のためのデータ収集方法 の項に前述したように、症例報告書に趣向を凝らした。本試験は、申請資料としても耐え得るレベルのものでなくてはならず、そのために、収集すべきデータ量が膨大になる、質の高いデータの収集が必須であるという 2 つの条件が満たされなければならなかった。一方で、臨床試験への協力が得られる CRC が施設側に不足しており、実際に症例報告書

の記載者は主に主治医であるという現状があった。日本造血幹細胞学会のデータシートや臨床検査値の貼付を許容し、診療録に毎日の記載をしないために原資料がないという状況を避けるため、毒性の grade などの項目については診療録と症例報告書が一体型になったワークシートを利用するなどして、転記ミスによる誤情報の入手を極力避けるよう努めた。

- (3) 試験開始前に、試験実施医療機関の有力候補である施設を事前に訪問し、施設訪問説明会を開催した。付録 16.1.11.2 品質保証の方法-1: 施設訪問説明会 に施設訪問説明会用マニュアル、3 回の施設訪問説明会で用いた agenda 及び議事録を添付した。
- (4) 試験説明用ビデオを作成し、試験実施医療機関などに無料で配布した。付録 16.1.11.3 品質保証の方法-2: 試験説明用ビデオ作成 の項に video を添付した。
- (5) 高上班の定例班会議(合同班会議も含む)において、試験の進捗、問題事例の紹介、モニタリング結果報告、重篤な有害事象・重要な副作用などの報告を行い、啓蒙をかねた講演を行ってきた。議事録については以下のホームページに掲載されている(<http://sct.umin.jp/>)。また、試験実施中に問題が発生した場合には、試験実施医療機関及び関連する製薬企業、中央一括検査のための検査会社などに書面、あるいはミニ移植のメーリングリストを通じて報告した。尚、このメーリングリストのアーカイブは、(<http://center2.umin.ac.jp/ml/archive/minitransplant/>)で閲覧可能である。
- (6) J-CRSU データセンターで担当したデータ管理については、「データマネジメント計画書」と、これに付随する各種マニュアルを作成して対応した。データマネジメント計画書は、J-CRSU データセンターにて実施するデータマネジメント業務の範囲、及びそれらの業務の作業手順について規定した計画書である。本計画書に規定されている手順にて業務を実施するために必要な、以下の手順書、マニュアルを別途規定した。
 - a) 症例登録・割付マニュアル: 仮登録、本登録を実施する際の手順を記したマニュアル。登録システムを用いた症例登録の実施方法、症例適格性の確認方法、薬剤群割付方法等について規定した。
 - b) 入力マニュアル: 入力システムに症例報告書を入力する際に必要な入力規則について、各項目ごとに規定した。
 - c) 症例報告書と原資料との照合の実施手順書: データセンタースタッフ及びモニタリング委員が各施設へ訪問モニタリングを実施するにあたっての基本的事項、SDV 実施上の注意点を記した手順書である。
 - d) 安全性情報モニタリングに関する作業手順書: 各施設にて生じた重要・重篤な有害事象について、総括責任医師、効果安全性評価委員会並びに参加全施設への報告の手順、及び試験薬剤に関する製薬企業からの重篤有害事象についての報告方法について規定した手順書である。
 - e) 効果安全性評価委員会 業務手順書: 効果安全性評価委員会の役割、審議方法及び採決までの流れについて規定した手順書である。

以上の手順書、マニュアルは、付録 16.1.11.4 品質保証の方法-3 に添付した。

- (7) 臨床検査異常値の報告漏れを防ぐためのシステムを利用した。臨床検査異常値について、データベースを

用いて抽出し、試験実施医療機関に報告した。これにより、臨床検査に関する有害事象の報告漏れ防止に役立てた。具体的には、J-CRSU データセンターで臨床検査値調査票を受理した後、データベースに入力し、NCI-CTC (JCOG 日本語版 version 2)を用いて grade 2 以上の異常値を抽出し、異常値を示した項目名、日付、検査値、NCI-CTC の grade の一覧を作成して、当該施設に報告した。NCI-CTC に毒性の grading の定義が示されていない以下の項目については、J-CRSU データセンターで作成した基準値に従いチェックを行った。但し、J-CRSU データセンターで行った臨床検査異常値のスクリーニングは、あくまで参考データであり、最終的には医学的見地から、各試験実施医療機関の判断の下で、有害事象報告に含めるべきか否かの判断を下すよう規定した。

表 9.6.1a 日本臨床研究支援ユニットデータセンター基準

	検査項目	単位	基準値	
			下限	上限
血液学的検査	赤血球数	$\times 10^4/\mu\text{L}$	移植医療においては、血液毒出は必発の有害事象であり、データベースを用いた異常値チェックは行わないこととした(異型細胞を芽球を除く)。ヘモグロビン値・血小板数など、NCI-CTC 基準値が存在するものに関しては、通常通り grade 2 以上で報告することとした。	
	ヘマトクリット値	%		
	網状赤血球数	%		
	芽球	%	-	0
	異型細胞	%	-	0
血液生化学検査	総蛋白	g/L	$2/3 \times \text{LLN}$	$1.5 \times \text{ULN}$
	BUN	mg/dL	-	$1.5 \times \text{ULN}$
	直接ビリルビン	mg/dL	D-Bil は CTC 基準で評価し得る T-Bil と共に議論されるべきであり、データベースを用いた D-Bil の異常値チェックは行わないこととした。	
	LDH	IU/L	-	$1.5 \times \text{ULN}$
	CRP	mg/dL	-	$3 \times \text{ULN}$
	Cl	mEq/L	$0.9 \times \text{LLN}$	$1.1 \times \text{ULN}$

注:表中の ULN:施設基準値の上限、LLN:施設基準値の下限

<J-CRSU データセンター基準の作成の経緯に関する補足説明>

試験開始直後に試験参加予定施設にアンケート調査を行い、各施設の施設基準値を求めた。

アンケートの協力が得られた施設は、九州大学第一内科、金沢大学第三内科、国立がんセンター中央病院、東京大学、神戸大学、関西医科大学、浜の町病院、独協医大、愛媛県立中央病院、今村病院分院、琉球大、京大である。各施設の施設基準値は、項目によっては測定法が異なったり、基準値に大幅なずれが生じていたりしたため、標準化は困難と考えられた。そこで、当初、症例登録が多く見込まれるであろうと予測されていた東京大学作成の臨床検査基準値(平成 10 年 9 月現在)を基にして、 $2/3 \times \text{LLN} \sim 1.5 \times \text{ULN}$ を四捨五入した値を基準とし、これより大きい、あるいは小さい値を警告として発することとした。免疫グロブリンに関しては、移植領域における免疫回復の速度が、明らかになっていないことから、予測不可能であり、不要と考え基準値の設定は行わなかった。男女で基準値が異なる検査項目については、両者の平均を四捨五入した整数

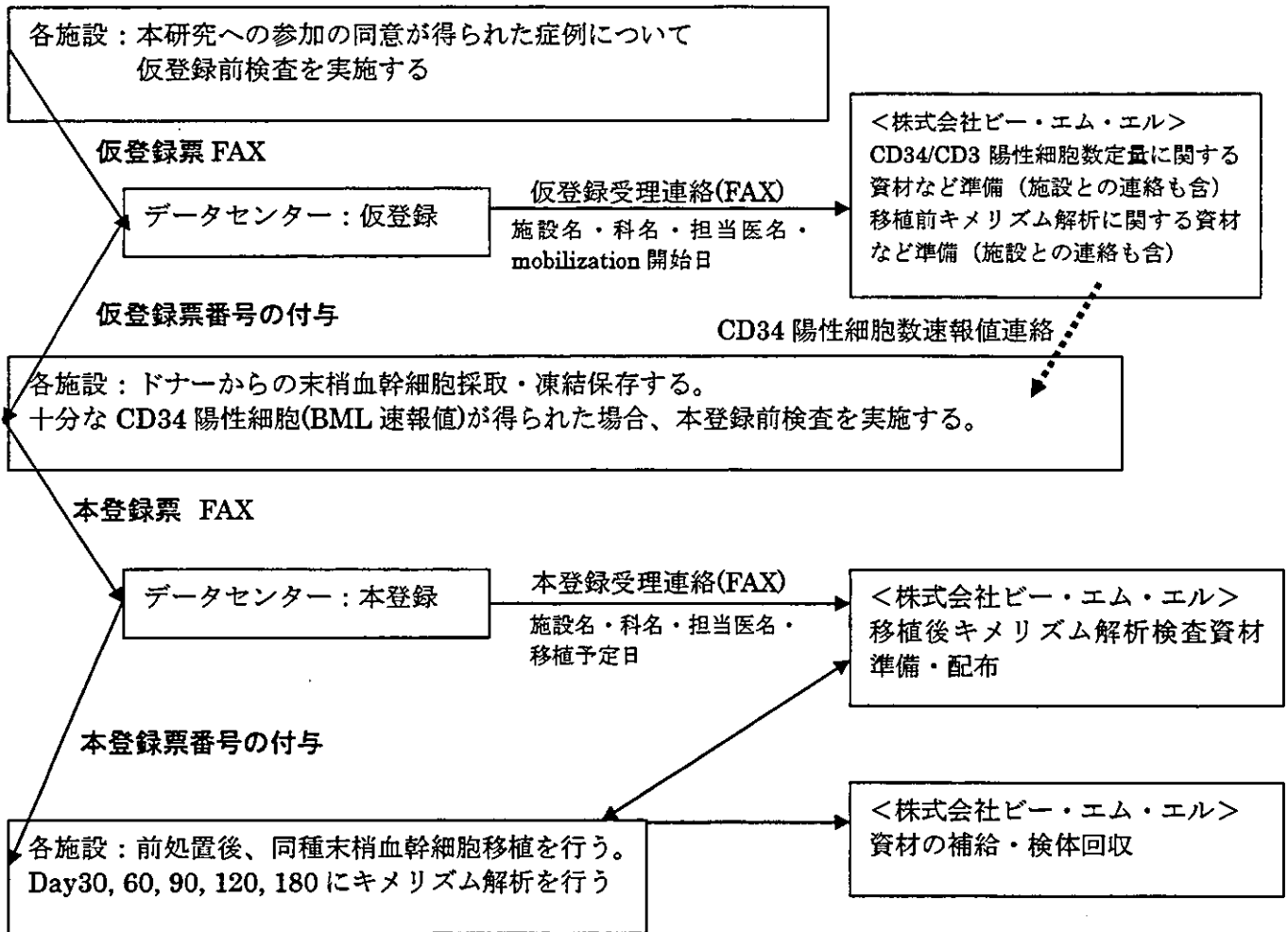
値を取った。クロール(CI)に関しては、東大の基準値を基に作成した $2/3 \times \text{LLN} \sim 1.5 \times \text{ULN}$ を四捨五入した値では範囲が広すぎるため、異常値を多く見落としてしまう可能性が懸念されたため、この件について検討した 2002 年 4 月 8 日時点で J-CRSU データセンターに集積されている施設基準値を参考に上記基準値を設定した。2002 年 4 月 26 日時点で、LDH に関しては東大の基準値をもとに作成した $2/3 \times \text{LLN} \sim 1.5 \times \text{ULN}$ を四捨五入した値を用いた場合、施設の基準範囲内を異常値として拾ってしまう例が認められた。また、医学的見地から、LDH 低値の身体に対する影響が明白でないことから、下限値は設定しなかった。各施設基準値を参考に、下限なし $\sim 1.5 \times \text{ULN}$ を NPO 基準値として用い、これより大きい値を警告として発することとした。血液学的検査値のうち、芽球と異常細胞以外の項目については、移植医療においては、血液毒虫は必発の有害事象であることから、データベースを用いた異常値チェックは行わなかった。ヘモグロビン値・血小板数など、NCI-CTC 基準値が存在するものに関しては、通常通り **grade 2** 以上で報告することとした。直接ビリルビンについても、CTC 基準で評価し得る総合ビリルビンと共に議論されるべきであり、データベースを用いた異常値チェックは行わなかった。

(8) 重要な検査値について、中央一括検査システムを採用した。

CD34 陽性細胞数やキメリズム検査については、自施設で検査を行っている施設と、外注検査に提出している施設があることが分かった。前者については、生着に必要な細胞数がドナーより採取出来たか確認するための重要な指標となり、後者については、拒絶や再発の指標となる測定値で、本試験の主要評価項目に設定されているため、この 2 つの検査項目については、中央一括管理を行うことを規定した。

担当する検査会社：(合併前)大塚アッセイ→(合併後)株式会社ビー・エム・エル(下記図中の BML)との各種情報連絡は以下に示すような流れで行った。

図 9.6.1b 中央一括検査フローチャート



(9) 安全性情報ハンドリングの標準化、製薬企業との情報授受のためのシステム構築

安全性情報ハンドリングの方法について、以下のように実施した。

有害事象とは、前処置開始後に生じたあらゆる好ましくない或いは意図しない徴候(臨床検査値の異常を含む)、症状または病気のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない。ただし、原疾患の再発など、本治療が無効であったために起こった事象については、有害事象として取り扱わなかった。

試験責任医師は、本試験実施中に有害事象が発生した場合は、患者のリスクを最低限にするよう、直ちに適切な診断と処置を行うとともに、以下の手順に従って報告を行った。

1) 本試験の安全性を確保するための事項

1)-1. 患者における重篤な有害事象ならびに重要な副作用発現時の対応

試験責任医師または試験分担医師は、有害事象を認めた場合、患者のリスクを最低限にするよう、速やかに適切な診断と処置を行った。試験責任医師または試験分担医師が、下記に該当する[重篤な有害事象]*、[重要な副作用(未知中等度かつ本試験の前処置療法に用いる薬剤

との因果関係が否定できない有害事象)**及びその他の〔NCI-CTC の Grade2 以上の有害事象のうち、未知かつ本試験の前処置療法に用いる薬剤との因果関係が否定できない有害事象〕が患者に発現したことを知った場合は、速やかにデータセンターに FAX 等で緊急報告した(72 時間以内)。続いてデータセンターは、全ての報告内容を総括責任医師に FAX 等で緊急報告するとともに、〔重篤な有害事象〕及び〔重要な副作用〕については当該医薬品製造メーカーに FAX 等で緊急報告した。

更に試験責任医師は〔重篤な有害事象〕または〔重要な副作用〕に関する詳細報告書を作成し、医療機関の長及びデータセンターに提出した(7 日以内)。データセンターは緊急報告と同様に総括責任医師ならびに当該医薬品製造メーカーに提出した。この場合、試験責任医師または試験分担医師は試験継続等について試験審査委員会の意見に基づき、当該医療機関の長の指示を受けた。また、発現した有害事象については、可能な限り追跡調査を行った。

なお、当該医薬品製造メーカーが、緊急報告を受けた当該〔重篤な有害事象〕または〔重要な副作用〕について別途調査を行った場合には、データセンターはその調査内容をデータセンターに報告するよう要請した。総括責任医師と試験責任医師ならびに効果安全性評価委員会は当該有害事象に関する対策を協議し、総括責任医師は必要な措置を講じた。

そのほか「医薬品等安全性情報報告」及び「副作用自発報告」に該当するものは、当該施設の規定に従い報告を行った。

〔重篤な有害事象〕*

- ① 死亡にいたるもの(ただし、移植後100日以降で、本治療法との因果関係が明確に否定できる腫瘍の進展による死亡の場合は、緊急報告のみとする)
- ② 生命を脅かすもの
- ③ 治療のため入院または入院加療期間の延長が必要なもの
- ④ 永続的または重大な障害／機能不全に陥るもの
- ⑤ 先天異常を来すもの
- ⑥ その他の重大な医学的事象(永続的な障害、機能不全に至らないような処置が必要な場合)

〔重要な副作用〕**

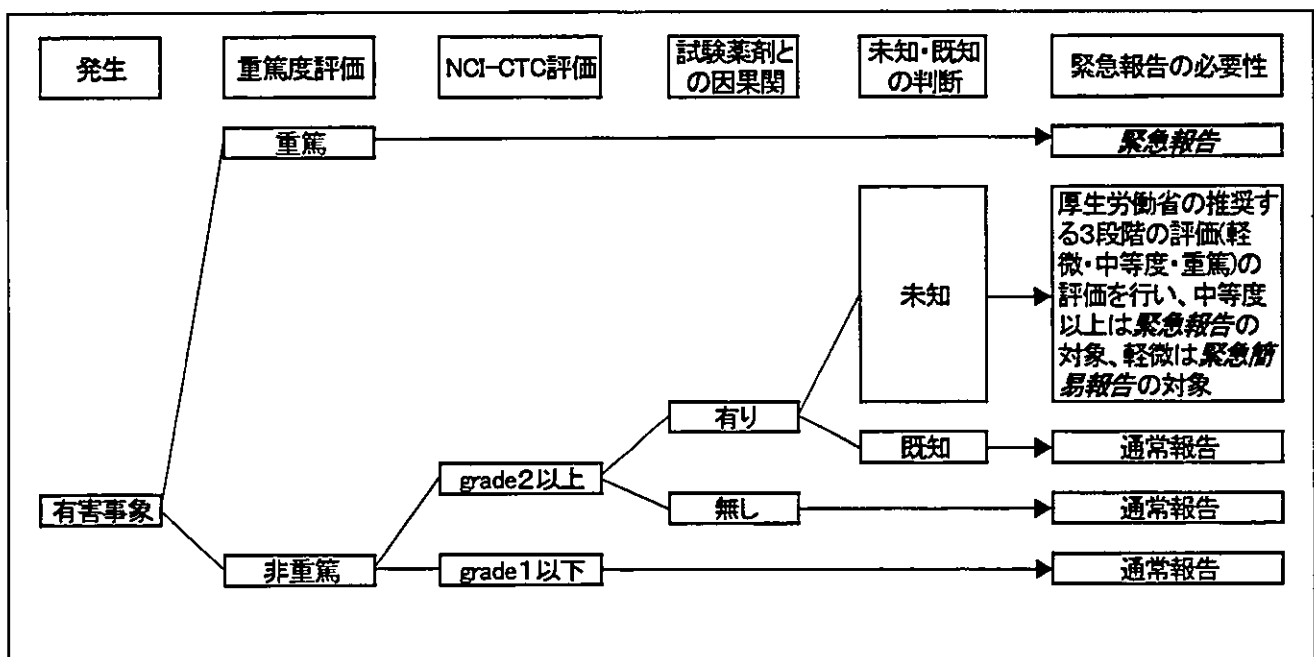
未知・中等度(軽微でなく重篤でもないもの)かつ本試験の前処置療法に用いる薬剤(本計画書 3-1)との因果関係が否定できない有害事象。未知とは当該有害事象が本試験の前処置療法に用いる薬剤の添付文書に記載されていないことを示す。また、中等度とはNCI CTC version2.0 (JCOG 日本語版、但しクレアチニン値は原著の基準に従う) のGrade2以上を目安として、軽微・中等度・重篤の3段階評価で中等度と判断されたものと定義した。

1)-2. 有害事象が発現した場合の判断と報告

- (1) 試験責任医師または試験分担医師は、患者に有害事象を認めた場合、その有害事象が〔重篤な有害事象〕であるか否かを判断した。
- (2) 当該有害事象が重篤である場合、緊急・詳細報告の対象となる。
- (3) 当該有害事象が重篤でない場合、試験責任医師または試験分担医師は NCI-CTC にて評価を行った。
- (4) 当該有害事象が重篤でなく、かつ NCI-CTC の grade2 以上である場合、試験責任医師または試験分担医師は試験薬剤(本試験の前処置療法に用いる薬剤)との因果関係の有無を検討した。
- (5) (4)で試験薬剤との関連がある場合は、未知または既知の判断を行った。(既知とは当該有害事象が試験薬剤の添付文書に記載されていることを指す。)
- (6) (5)で未知である場合は、厚生労働省の推奨する3段階の評価(軽微・中等度・重篤)の判断を行った。軽微と判断した場合は、緊急簡易報告の対象とした。ここで、緊急簡易報告とは、緊急報告書のみをデータセンターへ提出することを義務とするが、病院長への報告と詳細報告書の提出は行わなくて良いものと定義した。
- (7) 上記以外で生じた有害事象は、全て通常報告(CRF の有害事象欄に記載)の対象とした。

以下に上記の手順を図示する。

図 9.6.1c 重篤有害事象、重要な副作用報告に関するフローチャート



1)-3. 新たな情報の提供

本試験に用いる全ての薬剤の安全性等に関する新たな情報を得た場合、総括責任医師は

J-CRSU データセンターを介して、必要に応じて他の医療機関の試験責任医師に文書にて報告した。必要な場合には、試験責任医師から試験実施医療機関の長にも文書にて報告した。

1)-4. ドナーにおける有害事象発現時の対応

試験責任医師または試験分担医師は、有害事象を認めた場合、ドナーのリスクを最低限にするよう、速やかに適切な診断と処置を行った。なお、本試験で規定しているドナーからの末梢血幹細胞採取については、保険適応の範囲内であり既に一般的な医療行為として多くの専門施設で実施されていることから、ドナーに生じた全ての有害事象は通常報告により収集(ドナー報告書の有害事象欄に記載)した。

また、「医薬品等安全性情報報告」及び「副作用自発報告」に該当するものは、当該施設の規定に従い適切に対応した。

<安全性情報のハンドリングに関する補足説明>

造血幹細胞移植領域で通常用いられている多剤併用療法は、個々の医薬品そのものの侵襲性が大きい上に、これらを併用して用いるために、安全性情報の管理が非常に重要となる。本試験では、質管理に重点を置き、患者の安全性に配慮する目的で、試験開始当初、従来型の企業主導の治験で用いられてきた安全性情報管理システムをそのまま適用した。この実際の運用を通じて、従来型の企業主導の治験で用いられている安全性情報管理システムを医師主導の臨床試験にそのまま適用した場合に、いくつかの問題があることを明らかにしてきた。詳細な問題点の内容と安全性情報管理システム改訂の経緯については、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 の項に後述する。

9.6.2 データの品質保証

本試験では、得られたデータの品質を保証するため、試験実施計画書で、予め以下の事項を規定した。

9.6.2.1 原資料の特定

原資料とは、症例報告書を作成する際に利用した資料ならびに試験審査委員会の審査資料等を意味するが、本試験においては以下の文書、データ及び記録と定義した。

(1) 文書:同意書、試験審査委員会関連の資料

(2) 原データ及び記録

1) 医師の診療記録(試験に参加した患者に関する医療機関にて管理されている診療録に記載されている情報)、看護記録、診療録に添付された臨床検査データ、試験薬管理表、処方・点滴・輸血内容、バイタルサインデータ、他施設データを利用した場合の写し、骨髄検査、食事摂取量(温度板などを用いて データ収集している施設の場合)等。

2) 症例報告書に記載され、かつ原データと解すべき資料:責任医師等によるコメント、有害事象