

等の有無・試験薬との因果関係の判定及びコメント、臨床検査値の異常変動の有無に関する判定及びコメント、脱落・中止の有無、理由、中止日、内容及びコメント、患者の本試験への登録に関する適格性判定、移植後の原疾患の再発の有無、抗腫瘍効果等。

3) ワークシートに記載され、かつ原データと解すべき資料: 食事摂取量(温度板などを用いてデータ収集していない施設の場合)、治療関連臓器毒性評価、GVHDの stage 及び grade 等。

9.6.2.2 原資料の直接閲覧

試験運営事務局または信頼性調査機関: 特定非営利活動法人 日本臨床研究支援ユニットは、本試験が適切に行われているか否かについて確認する目的で、必須文書の保管状況、症例報告書と原資料の整合確認など、原資料の信頼性調査を実施した。具体的な実施方法については本試験実施医療機関と試験運営事務局または信頼性調査機関との協議により決定した。

従って、試験責任医師は、実施医療機関の長に対して、試験運営事務局または信頼性調査機関がモニタリング及び監査など信頼性調査を行うことに関し事前に了解を得るとともに、その業務が支障なく行われるよう配慮した。

また、本試験の前処置療法に用いられた薬剤の輸入販売会社による適応追加申請が行われた場合は、規制当局による調査が行われる可能性がある。

<モニタリングに関する補足説明>

症例報告書と原資料との照合の実施手順書は、付録 16.1.11.4 品質保証の方法-3 に添付した。

施設訪問モニタリングの際に、症例報告書と原資料との照合を行い、症例報告書の記載方法やデータの取り扱いなどに関する問題点が判明した。その後、モニタリングに参加した医師、プロトコール委員、総括責任医師などと協議の上、J-CRSU データセンターで問題点とその対策をまとめた。(モニタリングの際に判明した問題点とその対応策についてまとめた資料は、付録 16.1.11.4 品質保証の方法-3 に添付した。)この内容は、高上班の定例班会議などで公開し、試験実施医療機関の啓蒙をかねた講演を行った。

9.6.3 記録の保管

記録の保管については、試験実施計画書において、以下の通り規定した。

患者ならびにドナーの同意に関する記録、症例記録作成のための基礎データ(検査データ、他施設データの写し等)、試験審査委員会の記録、試験薬の交付記録等、医療機関において作成された記録文書については、当該医療機関の長が定めた保管責任者が適切に保管する。

試験実施計画書、試験総括報告書等については総括責任医師が、適切に保管する。症例記録の原本は、試験実施期間中はデータセンターで保管する。保管期間は、試験の中止若しくは終了の後 3 年を経過した日まで適切に保存しなければならない。

表 9.6.3a 記録の保管

時 期	必須文書の種類	医療機関	責任医師
試験開始前	<ul style="list-style-type: none"> ・試験審査委員会の通知文書 ・医療機関の長の指示、決定に関する文書 ・同意文書及びその他の説明文書 ・試験実施計画書 ・試験依頼時に医療機関の長に提出する文書 ・試験責任医師ならびに分担医師、及び試験協力者リスト 	<ul style="list-style-type: none"> ★ ★ ★ ★ ☆ 	<ul style="list-style-type: none"> ★ ★ ★ ★ ★
試験期間中	<ul style="list-style-type: none"> ・試験審査委員会の試験の継続に関する通知文書 ・試験の継続に関する医療機関の長の指示、決定に関する文書 ・医療機関での試験薬の保管・管理記録 ・記名捺印または署名済み症例報告書 ・症例報告書の変更及び修正記録 ・試験責任医師からの重篤・重要有害事象報告 ・試験運営事務局からの重篤・重要有害事象報告 ・患者のスクリーニング名簿 ・施設間のデータ授受に関する記録 	<ul style="list-style-type: none"> ★ ★ ★ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ 	<ul style="list-style-type: none"> ★ ★ ★ ☆ ☆ ★ ★ ★ ★
終了時	<ul style="list-style-type: none"> ・試験の中止・中断の通知文書 1) 試験責任医師から医療機関の長宛 2) 医療機関の長から責任医師及び試験審査委員会宛 	<ul style="list-style-type: none"> ★ 	<ul style="list-style-type: none"> ★

★：原本保管 ☆：写し保管

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

9.7.1 統計及び解析計画

中間レビューまでの症例固定前に作成された中間レビュー計画書及び RTF 版高上班解析計画書 (B)200409281 を付録 16.1.10 統計手法に関する文書 の項に添付する。

9.7.1.1 データの取り扱い

症例固定までに以下に示す、症例取り扱い方針 を作成し、これを採用した。

まず、有効性評価の為の解析対象集団として「最大の解析対象集団(Full Analysis Set; FAS)」、「試験実施計画書に適合した解析対象集団(Per Protocol Set; PPS)」、安全性評価のための解析対象集団として「安全性の解析対象集団(Safety Analysis Set; SAS)」の3つの解析対象集団を定義した。

FASは、本登録適格症例のうち、前処置療法が開始され、同種造血幹細胞移植が実施された症例と定義した。また、FASのうち、主要評価項目に重要な影響を及ぼし得る大きな試験実施計画書違反がなく、評価項目の利用可能性が妥当であると判断された症例をPPSと定義した。

全ての評価項目について、FASを解析対象と規定したが、主要評価項目については、PPSを対象とした解析結果についても、参考値として算出することとした。SASは、本登録適格症例のうち、前処置療法が開

始されていない症例(未治療例)を除いた症例で構成される集団と定義した。

解析対象集団FAS, PPS, SASを決定するために、試験実施計画書からの逸脱を、(1) 試験実施に関する違反例(前処置療法・GVHD予防などの試験薬剤の使用方法や割り付けに関する問題、ドナーからの末梢血幹細胞採取に関する問題、インフォームドコンセントなど倫理的事項に関する問題)、(2) 患者・ドナーの適格・除外基準に関する違反、試験実施に関する違反例、(3) 評価項目の未観察・評価日不遵守による違反の3つに大別し、症例毎の逸脱内容の一覧を作成し、これを基にして、症例検討会を開催して1例ずつ詳細に検討した。症例検討会の検討内容については、10.2 試験実施計画書からの逸脱 の項に後述する。

(2) 各評価項目の解析方法について

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明らかとなっている。非盲検方式を採用した最大の理由は患者の安全性を確保するため、すなわち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試験薬剤に起因するものか、など個別に調査する必要がある場合には、検討できるように配慮したことによる。そこで、本報告書では、割り付け群を明らかにした個別の検討が必要になった場合には、その詳細な内容と共に明記しても良いこととした。但し、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、統計解析計画書にも明記されているように、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せず、効果安全性評価委員からの要請がある場合に限り、非公開にて結果を提出することを規定し、この場合も検定を実施せず、群ごとの平均及び95%信頼区間を算出するに留めることを規定した。本試験計画当初には中間レビューは予定していなかったが、この方針を採用することにより α 損失が発生せず、試験の最終解析時への影響が最低限に抑えられることになる。

副次的評価項目における「移植後 120 日ならびに 180 日での完全キメラの達成率」については、ミニ移植の場合、完全キメラの達成が従来の移植より遅れることが最近報告³⁶されており、効果安全性評価委員より本試験においても評価するよう指示を受けたことから評価項目に追加した。この内容については、試験実施計画書(第 6 版改訂版に記載)、及び統計解析計画書、中間レビュー計画書に記載されている。

注:以下統計解析計画書、及び中間レビュー計画書の記載を抜粋したものを掲載するが、統計解析書 9. 留意事項 に記載されているように、中間レビュー時には群間比較を行わないことから、これに関連した記載は省いた。

(2)-1. 主要評価項目と解析方法

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率したと判断できると考え、主要評価項目とした。

1. 移植後 day100 での生存

2. ドナー型完全キメラの達成

[解析方法:統計解析計画書の記載]

移植後 100 日時点で生存しており、かつ移植後 90 日 \pm 5 日の時点で計測されるキメリズム解析でドナー由来細胞が 90%以上に到達した症例の割合及び信頼区間の算出を行う。信頼区間の算出には、2 項分布に基づく信頼区間を算出することとする。

<解析方法に関する補足説明>

中間レビューのための解析を行う際に、キメリズム解析について、検査未実施例が存在する可能性、死亡例が存在するという事実が判明したため、以下の3つの解析を行うこととした。

- i) 生存かつキメリズム解析検査未実施の症例は除外し、死亡例を解析対象集団に含めた解析。
- ii) 生存かつキメリズム解析検査未実施の症例、及び死亡例を、共に解析対象集団から除外した解析。
- iii) キメリズム解析検査実施・未実施の別、及び生死の別に関わらず、全て解析対象集団に含めた解析。

また、キメラ検査結果について、試験実施計画書作成時は、月曜日検査を前提として±5日の検査日のずれを許容し、これを評価に用いることを規定していた。しかし、個別の症例を検討することにより、中にはこの許容範囲を超えて検査を行っている症例が有る事実が判明し、その原因を追究したところ、月曜日が祝祭日であることも多く、予定された日に検査が行えなかった症例があったこと、退院後の外来通院中の患者の場合など、止むを得ない状況があり得ることが分かった。医学的には、前後1週間の検査日のずれは結果の解釈に影響を及ぼすとは考えにくく、許容範囲内であると考えられた。更に100日以降の観察に関しては、外来通院中の症例を考慮し、前後2週間程度のずれは止むを得ず、評価可能と判断した。よって、この症例検討会における決議に従い、データの補完の範囲を移植後100日までは±7日、移植後101日以降は±14日と変更した。(統計解析計画書は、試験実施計画書の記載に従っており、症例検討会開催以前に作成されたため、±5日との記載となっている。)

(2)-2. 副次評価項目と統計解析

(a) 移植後180日の生存率及び無病生存率、抗腫瘍効果、及び移植後1年の生存率

[解析方法]

移植後180日での生存率、無病生存率と、各95%信頼区間を求める。

移植後1年での生存率、及び95%信頼区間を求める。

カプラン・マイヤー曲線を記載する。

抗腫瘍効果について、AML/ALL/CML/MDSの各疾患毎に集計する。

(b) 前処置の毒性

[解析方法]

移植後20日以内での前処置の毒性について、Bearman's criteriaに従い、心毒性、膀胱毒性、腎毒性、肺毒性、肝毒性、口腔粘膜毒性、消化管毒性、中枢神経毒性の8器官について、0~IVの5段階評価の集計を各器官別実施し、評価を行う。

移植後20日以内の前処置毒性について、経時的推移を評価する。

(c) GVHDの頻度・重症度の検討

[解析方法]

急性 GVHD・慢性 GVHD 別に頻度、重症度の集計を実施する。また、急性 GVHD については、Grade III 以上の割合を算出する。Grade III 以上の急性 GVHD 発現までの日数についてカプランマイヤープロットを作成する。

<解析方法に関する補足説明>

急性 GVHD 発現までの日数について、カプランマイヤープロットと共に発現時間を算出することとした。

(d) 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 日での完全キメラの達成率

[解析方法]

起算日を day0、生着した日をイベント日と定義し、カプランマイヤープロットを作成し、生着時間を算出する。

移植後 100 日、120 日、180 日における完全キメラ達成率の推移を観察する。

起算日を day0、完全キメラ達成日をイベント日と定義し、カプランマイヤープロットを作成し、完全キメラ達成時間を算出する。

<解析方法に関する補足説明>

キメリズム解析について、解析対象集団を考える場合、検査未実施例、死亡例の存在は無視できない問題であり、これを解決するため、以下の 2 つの場面について、各時点における完全キメラ達成率を評価することとした。主要評価項目についても類似の検討を加えているため、内容が重複する項目については解析を省略した。本内容については、中間レビュー後に追加されたものであり、統計解析計画書に記載されていない。

- i) 生存かつキメリズム解析検査未実施の症例は含め、死亡例を解析対象集団から除外した解析。
- ii) 生存かつキメリズム解析検査未実施の症例、及び死亡例を、共に解析対象集団から除外した解析。

キメリズム検査に関するデータの補完の範囲は、前述の通り、症例検討会での討議結果に従い、移植後 100 日までは ± 7 日、移植後 101 日以降は ± 14 日と変更した。(統計解析計画書は、試験実施計画書の記載に従っており、症例検討会開催以前に作成されたため、 ± 5 日との記載となっている。)

(e) 移植後の免疫能回復

[解析方法]

day30 ± 5 、day60 ± 5 、day90 ± 5 に計測される CD4/8/19 陽性細胞数、IgG/A/M 定量値について、時点毎の推移を図示する。

<解析方法に関する補足説明>

免疫能検査に関するデータの補完の範囲は、前述の通り、症例検討会での討議結果に従い、移植

後 100 日までは±7 日、移植後 101 日以降は±14 日と変更した。(統計解析計画書は、試験実施計画書の記載に従っており、症例検討会開催以前に作成されたため、±5 日との記載となっている。)

(f) 術前療法による薬剤の薬物動態

[解析方法]

日本シエーリング株式会社より提供される。

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する。

2F-ara-A: Cpeak, t1/2, CL, AUC(0-24h), AUC(0-∞)

ブスルファン: Tmax, Cmax, t1/2, AUC(0-6h), AUC(0-∞)

(g) DLI による移植片拒絶の防止、抗腫瘍効果

[解析方法]

DLI を実施した症例を対象とし、移植片拒絶の防止効果「有」の割合を算出する。

抗腫瘍効果については、疾患別(AML/ALL/CML/MDS)に行う。

<解析方法に関する補足説明>

抗腫瘍効果については、血液学的評価、分子生物学的評価、遺伝学的評価の結果を基に寛解/非寛解の割合を算出することとした。

(h) 疾患毎の生存率、無病生存率

[解析方法]

CML については、遺伝学的評価(bcr/abl mRNA)を含む疾患毎の生存率、無病生存率を算出する。

(2)-3. 安全性評価の解析

有害事象の読み替えに用いる用語について、本試験では ICH 国際医薬用語集日本語版 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA/J)、National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria(NCI-CTC)の 2 通りの方法を採用することを予め決定した。根拠は以下の通りである。

有害事象に用いる用語について、造血幹細胞移植に関する国内外の主要な雑誌に掲載されている多くの論文では、National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria(NCI-CTC)⁵⁰が使用されている。一方、平成 11 年 12 月 28 日に厚生省医薬安全局安全対策課長及び厚生省医薬安全局審査管理課長より通知された『「ICH 国際医薬用語集日本語版 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA/J)」の使用について(医薬安第 164 号、医薬審第 1843 号)』によれば、薬事法に基づく副作用報告書などにおいては日本語版 MedDRA を使用することが推奨されている。MedDRA の最大の特徴は階層構造にある。大区分の器官別分類(System Organ Class: SOC)から枝分かれして、約 5 万弱の用語で形成される最下層の下層語(Lowest Level Term: LLT)までに高位グループ用語(High Level Group Term: HLGT)、高位用語(High Level Term: HLT)、基本語(Preferred Term: PT)の 3 層が存在し、計 5 層の構造となつて

いる(SOC > HLGT > HLT > LLT > PT)。

また、有害事象の重篤度分類に用いる評価指標として、国内外で引用可能な医学雑誌の多くが NCI-CTC 毒性基準に基づく 5 段階分類(Grade 0:正常、正常/基準値範囲内(WNL)、なし、Grade 1: 軽症/軽度の有害事象、Grade 2: 中等症/中等度の有害事象、Grade 3: 重症/高度の有害事象、Grade 4: 生命を脅かすまたは活動不能にいたる有害事象、Grade 5: 有害事象による死亡(因果関係あり))を用いているのに対して、国内では、平成 4 年 6 月 29 日に厚生省薬務局安全課長より通知された『医薬品等の副作用の重篤度分類基準について(医薬安第 80 号)』に基づく 3 段階評価(グレード 1:軽微な副作用と考えられるもの、グレード 2:重篤な副作用ではないが、軽微な副作用でもないもの(以下中等度と記す)、グレード 3:重篤な副作用と考えられるもの。すなわち、患者の体質や発現時の状態によっては、死亡または日常生活に支障をきたす程度の永続的な機能不全に陥るおそれのあるもの)が推奨されている。

本試験では、これまでに国内外の雑誌で公表された過去の報告と比較するため、及び国内で今後施行される造血幹細胞移植関連の臨床試験の毒性評価に役立てるため、という 2 つの理由から、上記に記した MedDRA (Ver. 7.1), NCI-CTC の 2 つの毒性基準を用いた読み替えを行うこととした。

尚、MedDRA 及び NCI-CTC のコーディングについては、原則として以下の手順を踏むこととした。

MedDRA のコーディングについて、症例報告書と完全に一致する LLT を選択する。一致する LLT が存在しない場合は、部分一致検索を行い、適切と思われる LLT を選択する。

NCI-CTC のコーディングについて、症例報告書と完全に一致する事象名を選択し、各事象名の毒性区分を付記する。

このようにして得られた MedDRA 及び NCI-CTC のコーディングが付記された有害事象情報を用いて、以下の安全性の評価を行った。

(a) 有害事象の発生割合

[解析方法]

全ての有害事象について、NCI-CTC における最大の Grade の発生割合を算出する。

<解析方法に関する補足説明>

有害事象の発現件数、発現例数の 2 通りの方法で集計する。

(b) 有害事象の発現時期の評価

[解析方法]

全ての有害事象のうち、高頻度(5 件以上)で発現した有害事象で、かつ NCI-CTC における Grade III 以上を呈した事象について、有害事象発生時期に関する比較を行う。起算日は前処置開始日、イベント日を有害事象発生日とし、カプランマイヤープロットを作成する。

<解析方法に関する補足説明>

有害事象発現日数も算出する。

(c) 有害事象の因果関係別による評価

[解析方法]

全有害事象について、因果関係別の集計を行う。

(2)-4. 試験実施状況

[解析方法]

本臨床試験における実施状況を集計する。

- a) 仮登録時 (適格・不適格) 数を集計
- b) 本登録時 (適格・不適格) 数を集計
- c) 再入院 再入院数及びその理由
- d) 死亡 死亡数及びその理由
- e) 中止・脱落 中止・脱落数(移植前・後別) とその理由

(2)-5. 患者・ドナーにおける背景情報の集計・解析

ドナーの仮登録時における身体所見(性別、仮登録時年齢、身長、体重、ECOG の PS)、採取前既往歴及び頻度、採取前合併症及び頻度について、要約統計量を算出する。

患者の本登録時における身体所見(性別、本登録時年齢、診断名・病期、身長、体重、体表面積、ECOG の PS)、臨床検査値、感染症検査値、尿検査値、骨髓穿刺検査値、施設、移植前合併症の有無及び頻度、移植前既往歴の有無及び頻度、輸注細胞数情報(CD34 陽性細胞数、CD3 陽性細胞数)について、要約統計量を算出する。

ドナーと患者との関係(性別、HLA、血液型、CMV 抗体)などの項目について、分布及び要約統計量を算出する。

9.7.2 症例数設計

GVHD 予防方法に関して、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各群に 30 症例ずつ、合計 60 例とした。

<症例数設計の根拠>

目標症例数は合計 60 例である。移植片拒絶及び早期移植関連死亡が生じないことを成功と定義して、両群を合わせた本前処置法による全体の成功率を評価する場合、期待成功率を 80%、閾値成功率 60% として、成功率 60% 以下の治療を $\alpha=0.05$ (片側)、80% 以上の治療を $\beta=0.10$ の過誤の確率で棄却する条件下で、二項累積分布関数に基づいて必要症例数を計算すると、45 例が必要となる。一方、GVHD 予防の無作為割付の部分に関しては、Simon らの selection theory design²⁸⁾に従って、最低の群での成功率を 70%、最も優れた群がそれより 15% 以上優れているとした場合に、90% 以上の確率でその群を正確に選択するために必要な症例数は各群 26 例となる。途中脱落例等を考慮し、10% 上乗せをした各群 30 症例を目標症例数とする。両群あわせて 60 症例を登録した場合、60 症例中に成功例が 42 症例以下だった

場合に本治療を棄却するとすると、 $\alpha=0.041$ 、 $\beta=0.043$ となる。期待成功率 80%の設定の根拠は、国立がんセンター中央病院における cladribine とブスルファンを用いた HLA 一致血縁者からのミニ移植の結果に基づく。上記と同等の成功の定義において、12 症例中 10 例が成功となり、成功率は 83.3%であった。一方、閾値成功率については、50 歳未満の患者における通常と同種造血幹細胞移植の移植関連死亡率を参考とした。50 歳未満の通常と同種造血幹細胞移植においては、20~30%の移植関連死亡率が報告されている。本試験の対象年齢である 50~70 歳の患者においては、10~20%を上乗せした 40%の移植関連死亡が予想される。40%の早期死亡は決して少ない数字ではないが、本試験の対象疾患が造血幹細胞移植以外の治療方法では治癒の可能性が極めて乏しい疾患のみであることから、許容できる限界の確率と考えた。

9.8 試験の実施または計画された解析に関する変更

9.8.1 試験実施計画書に関する変更

本試験は、試験実施計画書(第 3 版 初版)を公開してから、2005 年 3 月現在における最新版(第 6 版)に至るまで、合計 5 回の改訂を行っている。

表 9.8.1a 試験実施計画書改訂日一覧

本試験実施計画書の改訂版	改訂日
Version 3.1	2001 年 10 月 13 日
Version 3.2	2002 年 2 月 8 日
Version 4.0	2002 年 6 月 28 日
Ver. 5.0	2002 年 7 月 12 日
Ver. 6.0	2003 年 12 月 26 日

造血幹細胞移植そのものが先端的医療に属し、試験開始前に十分な知見が得られていないこと、移植治療が出来る設備と医師を備えた施設が限られていること、毒性の強い医薬品や医療用具を組み合わせる(多剤併用療法・集学的治療)ことにより、毒性の発現頻度や重度が通常の治験や他分野の臨床試験とは大きく異なること、悪性腫瘍患者のみならず幹細胞を提供するドナーの存在も移植成績に関ってくること、など本領域には様々な特徴がある。これらの特殊性を加味した臨床試験システムの構築は、本試験が我が国で初めての試みであり、試験開始以降、実際の運用を通じて、種々の問題点が明らかになってきた。

本来、試験開始後の試験実施計画書の改訂は最小限に留めるべきであるが、移植領域の特殊性を鑑み、安全性・有効性の面から必要に応じて適切な手続きを経て試験実施計画書、症例報告書、データベースの改訂を行うことは必要不可欠であると判断した。具体的には、試験開始前の施設訪問試験説明会

における質疑応答で明らかになった問題点、試験実施中に明らかになった問題点などについて、ミニ移植のメーリングリストを利用して公開議論を行い、意見を集約した後に改訂の必要性が生じた場合には、総括責任医師、及びプロトコール委員が改訂の是非について決定した。J-CRSU データセンターでは改訂箇所の妥当性について検討を加えた。議案の経緯と最終的な決定事項に関する報告書の作成を行い、改訂版の試験実施計画書と共に試験実施医療機関に送付した。効果安全性評価委員会にも送付し、問題の無いことを確認してもらった。J-CRSU データセンターでは、試験実施計画書の改訂に伴う、各種関連書類（症例報告書、説明同意文書など）の改訂を行い、データベースの改訂を行った。議事録の原本は、J-CRSU データセンターで保管した。各試験実施医療機関では、試験実施計画書や関連書類の改訂について、必要な手続きを取るよう規定した。

以下に、改訂内容を記載する。

(1) 末梢血幹細胞ドナーに関する項目：

末梢血幹細胞ドナーの安全性を考慮した場合、リスクを有する末梢血幹細胞ドナーを確実に認識し、必要に応じて除外することが最重要事項である。喫煙などの嗜好品、家族歴などの問診、高血圧や糖尿病の既往、高コレステロール血症や高尿酸血症などの臨床検査異常など虚血性心疾患や動脈硬化性疾患のリスクファクターをチェックすることが重要であり、心エコーなど測定誤差の大きな検査は必ずしも必要でないと考えられた。これらの議論から、ドナーの安全性に配慮し、適格・除外基準については、具体的かつ分かりやすい疾患や病態の記述を追記し、関連する検査項目などの記述を変更した。

当初、ドナーについては、日本造血幹細胞移植学会のドナーフォローアップ調査システムを使用することを想定しており、同意説明文書の作成、症例報告書の作成は必要ではないと考えていた。しかし、学会のドナーフォローアップ調査の回収率は 60%程度であることが判明したこと、試験実施計画書で規定している適格基準と各種検査項目が異なることなどにより、本試験独自の安全性確保のための努力が必要であると考え、同意説明文書及び症例報告書を作成し、これ以前に登録されたドナーについても、提出を義務付けた。尚、本件に関しては、ミニ移植のメーリングリスト(2001年12月27日)においても公示した。その後、ドナーに関する新知見も発生し、同意説明文書の補足資料として、患者・及びドナーに配布した。

(2) 患者にとり、侵襲性の高い検査、高額な検査費用を要するものに関する項目：

通常臨床試験では、関連する検査は、患者より同意を得た後に施行されるべきであるが、造血器腫瘍患者で、造血幹細胞移植が治療の選択肢として挙げられる患者の場合は、HLA 検査や病態把握のための骨髄検査は、試験に参加するか否かに関らず施行されるため、試験実施医療機関以外の施設、あるいは同意取得前に実施されていることがある。試験実施計画書に、検査の許容期間を記載していたが、患者にとり侵襲性が高いもの、高額な検査費用を有するものなどについて、患者の経済的、身体的負担を考慮し、検査の許容期間を拡大すると共に、本試験の実施医療機関以外の施設からの紹介患者を受ける場合にも適用可能とした。本件に関しては、ミニ移植のメーリングリスト(2001年12月

27日)においても公示した。

(3) 対象疾患の病態の定義に関連する項目：

- a) 白血病の寛解の定義について、海外の基準(ChesonのNCIクライテリア)に従い、臨床現場の実情に合わせた改変を加えた。
- b) 慢性白血病について、試験開始以降に造血器悪性腫瘍に対する新薬が承認され(2001年12月7日 イマチニブ)たことにより、試験実施計画書の改訂を加えた。慢性骨髄性白血病の病期決定に使用されている検査項目の使用の是非について、検査結果出力までの所要日数を考慮し、臨床現場の実情に合わせた改訂を加えた。
- c) 骨髄異形成症候群に関する定義の見直しを臨床現場の実情に合わせた改訂を加えた。
- d) 登録後の化学療法は、副次的評価項目である再発や抗腫瘍効果に影響を及ぼす因子であることから、これらを禁止する旨の記載を追加した。

(4) 安全性情報ハンドリングに関する事項：

重篤有害事象、重要副作用を急送報告させるシステムを導入していた。これは、安全性情報に関する重大な問題が発現した場合に、速やかに適切な手段を講じるためであった。しかし、実際の運用を通して、急送報告の必要な事象が膨大量発現し、その中には、急送報告の必要のない、軽微な副作用も多数含まれていることが分かった。詳細な分析を基に、安全性情報管理システムの見直しを図り、メーリングリストで公示する(2002年5月9日)と共に、試験実施計画書に反映した。

(5) 観察・評価の方法に関する事項：

施設訪問モニタリング調査の際に、症例ごとに各種観察・評価方法にバラつきがあることが明らかとなったものについて、評価方法の具体的な方法を追記した。

(6) 中間レビューに関する事項：

9.1.4 中間レビュー の項に前述した理由により、記載を追加した。

(7) その他、誤字や記載の不整合箇所、医師の異動や試験実施医療機関の追加、試験期間延長などに関する改訂を行った。

改訂版毎の詳細な変更箇所と変更理由については、付録 16.1.1 本試験実施計画書及びその改訂 の項に添付した。

9.8.2 計画された解析に関する変更

9.7.1.2 統計解析計画 に記載されている解析内容に加え、以下の解析を追加した。

(1) GVHD に関する解析

急性 GVHD について、Grade II 以上の割合を算出する。Grade II 以上の急性 GVHD 発現までの日数について Kaplan-Meier プロットを作成し、発現時間を算出する。

慢性 GVHD について、全身型慢性 GVHD 発現までの日数について Kaplan-Meier プロットを作

成し、発現時間を算出する。同様に限局型慢性 GVHD 発現までの日数について Kaplan-Meier プロットを作成し、発現時間を算出する。

本解析項目については、中間レビューまでには準備されていなかったが、以下の探索的解析とは異なり、本試験の副次的評価項目の中で議論されるべき項目であるとのプロトコール委員からの指摘により、Grade III 以上の急性 GVHD と同様の解析をした。

(2) 有効性評価の探索的解析

人口統計学的測定値、及び予後予測因子と考えられている変数について、各有効性評価項目の結論に影響を及ぼしている可能性を検討するため、以下の探索的な解析を追加した。探索的解析を実施するにあたり、性別の不一致(女性ドナーから男性レシピエントへの移植 versus (以下 vs と略す) 同性間移植あるいは男性ドナーから女性レシピエントへの移植)、年齢(55 歳以下 vs 56 歳以上)、診断(AML vs ALL vs CML vs MDS)、疾患リスク(standard risk vs high risk)、ECOG の PS(0 vs 1 vs 2 vs 3 vs 4)、ABO 血液型一致・不一致(ABO 一致 vs ABO 不一致)、Rh 血液型一致・不一致(Rh 一致 vs Rh 不一致)、CD34 陽性細胞数の輸注量(CD34 陽性細胞数の輸注量別($\leq 5.0 \times 10^6/\text{kg}$ vs $> 5.0 \times 10^6/\text{kg}$))、CsA 減量の有無(試験実施計画書に従い CsA を減量した群 vs 減量しなかった群)、腎機能別(良好群 vs 不良群)、肝機能別(良好群 vs 不良群)を用いた。

疾患リスクのうち、standard risk は、AML/ALL の第一寛解期、CML の第一慢性期、及び MDS の RA, RARS と定義した。一方、high risk は、standard risk に示した以外の疾患病期と定義した。

a) 主要評価項目に関する背景因子別検討

[解析方法]

主要評価項目について、性別の不一致(女性ドナーから男性レシピエントへの移植 vs 同性間移植あるいは男性ドナーから女性レシピエントへの移植)、年齢(55 歳以下 vs 56 歳以上)、診断(AML vs ALL vs CML vs MDS)、ECOG の PS(0 vs 1 vs 2 vs 3 vs 4)、ABO 血液型一致・不一致(ABO 一致 vs ABO 不一致)、Rh 血液型一致・不一致(Rh 一致 vs Rh 不一致)の各変数毎に、成功の定義を満たす症例の割合と 95%信頼区間を算出する。各群間の比較は、Fisher の正確性検定を用いる。

b) 移植後 180 日の生存率、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

[解析方法]

移植後 180 日における生存率、無病生存率について、年齢(55 歳以下 vs 56 歳以上)別、CD34 陽性細胞数の輸注量別($\leq 5.0 \times 10^6/\text{kg}$ vs $> 5.0 \times 10^6/\text{kg}$)別に割合と 95%信頼区間を算出する。また、Kaplan-Meier プロットを作成する。各群間の比較は、Log-rank 検定を用いる。

c) 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

[解析方法]

移植後 180 日における疾患別抗腫瘍効果について、年齢別(55 歳以下 vs 56 歳以上)、疾患リス

ク別(standard risk vs high risk)抗腫瘍効果「有り」の割合と 95%信頼区間を算出する。群間比較は Fisher の正確性検定を用いる。

d) 生存率及び無病生存率に関する多変量解析

[解析方法]

生存率及び無病生存率について、年齢(55 歳以下 vs 56 歳以上)、性別の不一致(女性ドナーから男性患者への移植 vs その他の組合せ)、疾患リスク(low risk vs high risk)、grade II 以上の急性 GVHD の有無(有り vs 無し)、慢性 GVHD の有無(有り vs 無し)、day100 での完全キメラ達成(有り vs 無し)の各変数が生存率及び無病生存率に影響しているかについて、Cox 回帰を用いて比較する。

e) 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

[解析方法]

移植後 20 日までの前処置毒性について、年齢別(55 歳以下 vs 56 歳以上)、疾患別(AML, ALL, CML, MDS)、CD34 陽性細胞数の輸注量別($\leq 5.0 \times 10^6/\text{kg}$ vs $> 5.0 \times 10^6/\text{kg}$)に毒性発現の頻度を集計する。年齢別の群間比較は、毒性の重度を考慮した二標本 Wilcoxon 検定を、疾患別の群間比較は毒性の重度を考慮した Kruskal-Wallis 検定を用いる。

f) 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

[解析方法]

急性 GVHD の頻度・重症度について、年齢別(55 歳以下 vs 56 歳以上)、疾患別(AML, ALL, CML, MDS)、CD34 陽性細胞数の輸注量別($\leq 5.0 \times 10^6/\text{kg}$ vs $> 5.0 \times 10^6/\text{kg}$)の頻度、重症度を集計する。年齢別の群間比較は、急性 GVHD の重症度を考慮した二標本 Wilcoxon 検定を、疾患別の群間比較は、急性 GVHD の重症度を考慮した Kruskal-Wallis 検定を用いる。

g) grade II 以上の急性 GVHD の発現に関する多変量解析

[解析方法]

grade II 以上の急性 GVHD の発現について、年齢(55 歳以下 vs 56 歳以上)、性別の不一致(女性ドナーから男性患者への移植 vs その他の組合せ)、疾患リスク(low risk vs high risk)の各変数が grade II 以上の急性 GVHD の発現に影響しているかについて、Cox 回帰を用いて比較する。

h) 慢性 GVHD の発現に関する多変量解析

[解析方法]

慢性 GVHD の発現について、年齢 (55 歳以下 vs 56 歳以上)、性別の不一致(女性ドナーから男性患者への移植 vs その他の組合せ)、疾患リスク(low risk vs high risk)、先行する grade II 以上の急性 GVHD の有無(先行する grade II 以上の急性 GVHD を認めた群 vs 認めなかった群)の各変数が慢性 GVHD の発現に影響しているかについて Cox 回帰を用いて調べる。

i) 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

[解析方法]

造血回復(生着)までの時間について、CD34 陽性細胞数の輸注量別($\leq 5.0 \times 10^6/\text{kg}$ vs $> 5.0 \times 10^6/\text{kg}$)の割合と 95%信頼区間を算出する。また、 Kaplan-Meier プロットを作成する。各群間の比較は、Log-rank 検定を用いる。

移植後 100 日、120 日、180 日における完全キメラ達成率について、CD34 陽性細胞数の輸注量 ($\leq 5.0 \times 10^6/\text{kg}$ vs $> 5.0 \times 10^6/\text{kg}$)別に割合と 95%信頼区間を算出する。各群間の比較は、Fisher の正確検定を用いる。

j) 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、及び転帰に関する検討

[解析方法]

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データを集計し、免疫抑制剤の減量と急性 GVHD の頻度・重症度の関連性、キメリズムの推移と GVHD の関連性、再発と GVHD 及びキメリズムの関連性、主要評価項目の達成度(移植後 100 日での生存かつ day90 における完全キメラの達成)と最終転帰との関連性について症例毎に分析し、考察を加える。

(3) 安全性評価の探索的解析

a) 総有害事象発現数と割合に関する背景因子別検討

[解析方法]

有害事象の発現例数を、患者年齢(55 歳以下 vs 56 歳以上)、疾患(AML vs ALL vs CML vs MDS)、移植前 PS(0 vs 1 vs 2 vs 3 vs 4)、性別の不一致(女性ドナーから男性レシipientへの移植 vs それ以外)、血液型 ABO 一致・不一致(ABO 一致 vs 不一致)、血液型 Rh 一致・不一致(Rh 型一致 vs 不一致)、腎機能別(良好群 vs 不良群)、肝機能別(良好群 vs 不良群)の各項目別に集計する。

b) 発現件数の多い有害事象の発現時間に関する背景因子別検討

[解析方法]

5 件以上の発現が認められた有害事象を対象とする。起算日を前処置開始日、イベント日を有害事象発現日として、患者年齢別(55 歳以下 vs 56 歳以上)、疾患別(AML vs ALL vs CML vs MDS)に Kaplan-Meier プロットを作成し、Log-rank 検定を用いて両者を比較する。

c) 因果関係別有害事象の発現数と割合に関する背景因子別の検討

[解析方法]

本臨床試験で用いた前処置療法に関連して発現した有害事象発現件数について、患者年齢別(55 歳以下 vs 56 歳以上)、疾患別に集計し、Fisher の正確検定を用いて両者を比較する。

新たに追加した解析項目に関して、付録 16.1.10 統計手法に関する文書 の項に添付する。

10. 試験対象患者

注 1:本報告書中における、'R-'で始まる番号は、患者(レシピエント)識別コード、'D-'で始まる番号は、ドナー識別コード とする。

注 2:9.1.4 中間レビュー の項に前述したように、中間レビューでは、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。従って、本中間総括報告書中には、安全性の面から必要と認めた項目以外に、症例ごとの割り付け群に関する情報の提供、及び群間比較に関するデータは示さなかった。

注 3:中間報告書作成のためのデータ固定は、2004年12月15日に行い、本報告書の集計・解析に用いた。中間レビュー検討会のためのデータ固定に先立ち、移植後100日までの短期観察期間中のデータについては、全例全項目について、原資料と症例報告書の照合作業を行い、データの正確性を確認した。以下の解析は原則的に、本報告書作成のためのデータ固定時点の情報を反映したが、データ固定から2005年3月末までにJ-CRSUが入手した新たな追跡情報について、本報告書では、解析結果とは分けて個々に記載し、分析することとした。

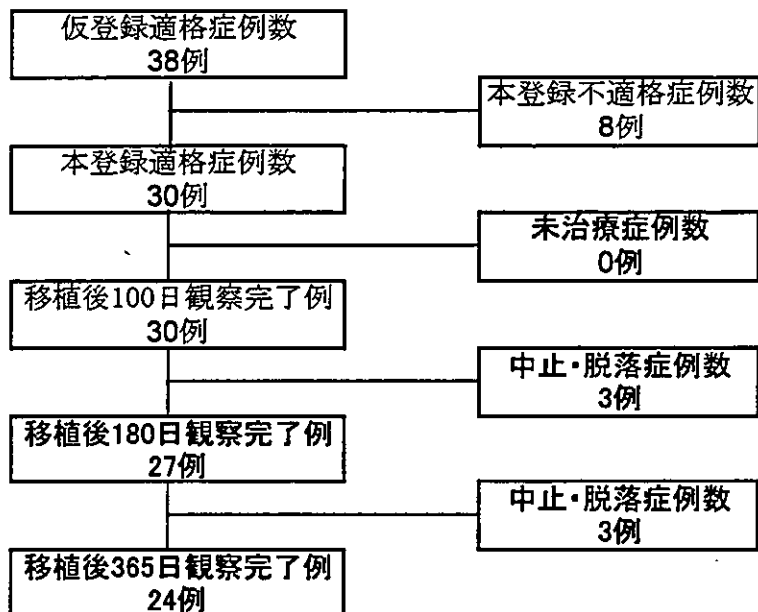
10.1 患者の内訳

本臨床試験は、2001年12月より開始した。2004年1月末における本登録症例数は30例である。

それまでの本登録不適格例は8例で、その内訳は、ドナーからの採取細胞数が試験実施計画書に規定された細胞数(2.0×10^6 個/患者体重[kg])に満たなかったため:3例(R-010, R-018, R-035)、原疾患の再発・悪化のため:3例(R-007, R-025, R-032)、感染症合併のため:1例(R-033)、ドナーの染色体異常のため:1例(R-036)であった。

本登録適格症例 30例全例が、GVHD予防に関し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に無作為割り付けされ、非盲検下にて、骨髄非破壊的前処置療法に引き続き、血縁ドナー由来の末梢血幹細胞(CD34陽性細胞数 2×10^6 個/患者体重[kg]以上)移植を受けた。移植後100日までの短期追跡調査を終了し、短期の有効性・安全性に関する全ての評価を行った。その後、30例全例について、移植後120日及び180日のキメラズム解析を含めた移植後180日までの長期-1追跡調査を終了し、中間レビューを行った後、移植後1年(365日)までの長期-2追跡調査のうち、最終転帰(生死の別)と慢性GVHDに関する調査を行った。患者内訳状況を以下に示す。

図10.1a 患者内訳状況



移植後100日、120日までの中止・脱落症例は認められなかった。移植後180日までに3例の中止・脱落症例を認めた。中止・脱落の理由は、全て死亡によるものであった。

移植後100日までの短期観察期間中に、死亡例は認められなかった。長期観察期間中、移植後180日までに3例の死亡例が認められた。これら3例の死亡日とその死因は、それぞれ「R-021:移植後149日、感染症」、「R-028:移植後151日、GVHD・感染症・合併症の悪化」、「R-005:移植後169日、合併症の悪化」であった。また、移植後180日以降1年までの観察期間中に、更に3例の死亡例が報告された。それら3例の死亡日とその死因は、それぞれ「R-017:移植後187日、GVHD・感染症・合併症の悪化」、「R-027:移植後306日、原疾患の再発(増悪)」、「R-009:移植後354日、GVHD」であった。死亡症例一覧を以下に示す。

表10.1b 死亡症例一覧

死亡症例一覧

施設	科名	被験者 識別番号	性別	年齢	診断名	死亡日	移植日から 死亡までの 日数	死因	因果 関係	備考
国家公務員共済 血液科		R-017	男	59	MDS	2003-05-17	187	GVHD 合併症の悪化 感染症		
		R-021	女	55	AML	2003-06-15	149	感染症		
国立がんセンター 幹細胞移植科		R-005	男	60	AML	2002-09-24	169	合併症の悪化		
		R-009	男	52	AML	2003-06-08	354	GVHD		
石川県立中央病 血液免疫内科		R-027	男	53	MDS	2004-04-27	306	原疾患の再発(増悪)		
富山県立中央病 内科		R-028	女	59	AML	2003-11-16	151	GVHD 合併症の悪化 感染症		

移植後100日までの短期観察期間中に全30例中28例が一時退院した。この28例に関する移植後初回退院日の中央値(範囲)は移植後30(17-98)日であった。移植後98日まで入院していた1例は、医学的に重篤な有害事象の発現や合併症の発現は認めなかったが、登録第一例目であり、観察項目の欠落を防止したいという施設側の方針により長期間の入院を要した。移植後100日までの短期観察期間中に退院できなかった2例(R-003, R-027)は、いずれも初回退院日が移植後254日であった。R-003は、移植後90日までは順調であったが、CsAを終了した直後に急性GVHDが出現し、移植後100日以降はlimited typeの慢性GVHDが出現し、GVHDに対する加療のため初回入院期間が長期化した。R-027は、移植後70日頃までは順調にCsAを減量していたが、その直後急性GVHDが出現した。急性GVHDは移植後100日以前に一旦消失したが、その後extensive typeの慢性GVHDが出現し、GVHDに対する加療のため初回入院期間が長期化した。

移植後100日以内に退院した28例のうち、13例(46%)が移植後100日以内の再入院となった。再入院日の中央値(範囲)は移植後87(32-99)日であった。再入院理由は、GVHD発症のため(11例)、移植後100日での評価目的(1例)、及び高カリウム血症に対する治療目的(1例)であった。移植後101日以降365日以内に再入院した症例は13例で、再入院理由の内訳(複数回答有り)は、GVHD発症のため(4例)、感染症のため(4例)、再発のため(3例)、間質性肺炎の合併(1件)、合併症悪化のため(1件)、閉塞性細気管支炎(Bronchiolitis obliterance; B.O.)(1件)、糖尿病(Diabetes Mellitus; DM)性ケトアシドーシス(1件)再入院日の中央値(範囲)は149(106-302)日であった。以下に再入院症例一覧を示す。

表10.1c 再入院症例一覧

CaseID	被験者 識別コード	移植日～移植後100日		移植後101日～移植後365日	
		再入院日	再入院理由	再入院日	再入院理由
3	R-004	42日	高カリウム血症	.	
4	R-005	.		121日	間質性肺炎の合併
5	R-006	.		106日	GVHD発症のため
6	R-008	87日	GVHD発症のため	.	
7	R-009	77日	GVHD発症のため	.	
11	R-013	85日	GVHD発症のため	247日	合併症等悪化のため
12	R-014	93日	GVHD発症のため	177日	感染症のため
13	R-015	99日	GVHD発症のため	.	
15	R-016	.		302日	GVHD発症のため、B.Oの発症
16	R-017	87日	GVHD発症のため	.	
17	R-019	32日	GVHD発症のため	.	
21	R-020	96日	移植後100日での評価	.	
19	R-021	.		117日	GVHD発症のため
20	R-022	.		118日	DM性ケトアシドーシス、脳感染症
22	R-023	.		124日	感染症のため
23	R-024	69日	GVHD発症のため	149日	CNS再発のため
29	R-027	.		263日	感染症のため
26	R-028	94日	GVHD発症のため	.	
27	R-029	96日	GVHD発症のため	.	
28	R-030	42日	GVHD発症のため	158日	再発のため
30	R-031	.		188日	再発のため
40	R-038	.		109日	GVHD発症のため

<参考資料>

付録16.2.1 試験実施状況に関するデータ

10.2 試験実施計画書からの逸脱

本試験では、有効性評価の為の解析対象集団として「最大の解析対象集団(Full Analysis Set; FAS)」、
「試験実施計画書に適合した解析対象集団(Per Protocol Set; PPS)」、安全性評価のための解析対象集
団として「安全性の解析対象集団(Safety Analysis Set; SAS)」の3つの解析対象集団を定義した。

各症例の取り扱い方針は以下のように決定した(付録16.2.2 症例取り扱い方針 参照)。

FASは、本登録適格症例のうち、前処置療法が開始され、同種造血幹細胞移植が実施された症例と定
義した。また、FASのうち、主要評価項目に重要な影響を及ぼし得る重大な試験実施計画書違反がなく、
評価項目の利用可能性が妥当であると判断された症例をPPSと定義した。

全ての評価項目について、FASを解析対象としたが、主要評価項目については、PPSを対象とした解析
結果についても、11.4.2.6 患者の「有効性評価」の部分集団 の項に後述した。

SASは、本登録適格症例のうち、前処置療法が開始されていない症例(未治療例)を除いた症例で構成