

される集団と定義した。

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、症例ごとの逸脱内容について、症例検討会を開催して詳細に検討した(具体的な検討項目については、付録16.2.2 検討項目を参照のこと)。

個々の症例の逸脱内容に関する検討会での検討内容、及び採否の結果について、付表16.2.2問題症例一覧の検討結果に示す。

(1) 試験実施に関する違反例としては、以下のものが認められた。

a) 前処置療法に用いる薬剤の使用方法に関する問題症例:12症例(13件)

a-1) 1例はシクロスポリン投与日と同日にタクロリムス(FK506)が使用されていることが問題として取り上げられたが、シクロスポリン投与終了後に切り替えていることから、通常の移植療法として問題なく、また結果の解釈に影響を及ぼさないものであると判断された。

a-2) 5例はGVHD予防薬剤使用時の患者の臓器障害に関する異常値が問題点として取り上げられたが、いずれもNCI-CTC grade 2以下の臨床検査値のみの異常であり、重篤ではないことから、試験実施計画書に従ったGVHD予防薬剤使用に問題がないと考えられた。

a-3) 6例は、試験薬剤の投与量が問題点として取り上げられたが、いずれも10%以内の変動であり、結果の解釈に影響を及ぼすものではなく、問題ないと考えられた。

a-4) 1例は、試験薬剤に伴う副作用防止策として試験実施計画書上で規定された薬剤(ブスルファン投与に伴う痙攣防止のためのバルプロ酸ナトリウムの投与)の投与期間が規定より1日短く、問題として取り上げたが、本症例に痙攣の副作用はなく、医学的にも問題ないと判断された。

b) 仮登録後に他の抗腫瘍化学療法を実施していた症例:4症例(4件)

4例のうち1例のみが骨髄抑制の強い薬剤を使用しており、結果の解釈に影響を及ぼすと考えられたため、解析対象(PPS)より除外した。残る3例は、分子標的治療薬、分化誘導治療薬、ビタミンA(ATRA)などの薬剤であり、解析対象(PPS)に含めることに対し問題はないと判断された。

c) 症例の割り付け違反例:1症例(1件)

症例の適格性、薬剤の投与方法に問題なく、患者の倫理性は保たれており、担当医の故意性はなく、施設全体で再発防止策がとられていることから、解析対象(PPS)に含めることに対して問題ないと判断された。

d) 末梢血幹細胞採取時期に関する問題症例:2症例(2件)

試験実施計画書に規定した採取開始日と異なる症例を2例認めたが、白血球数の状態に応じて採取

開始日を前後することは止むを得ず、医学的に問題ないこと、結果の解釈に影響を及ぼさないことから、問題なしと判断された。

(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

a) 前処置開始前の臨床検査値の規定を満たさなかった症例:4症例(5件)

いずれも医学的に寛解を満たす値であり、本試験の評価に影響を与えないと判断された。

(3) 評価項目の未観察・評価日不遵守による違反

a) 評価日の不遵守・未観察症例:16症例(23件)

評価日の不遵守例について、試験実施計画書作成時には、原則的に月曜日の臨床検査値測定を前提としていたが、月曜日が祝祭日のケースが比較的多く、また、外来日の都合など、実務上の問題もあることが分かった。これらは、医学的にはいずれも許容範囲内のずれで、評価可能であり、結果の解釈に影響を及ぼすものではないと判断された。また、このようなことも踏まえ、評価に用いる検査値の許容範囲(補完範囲)を広げることとした。(「9.8 試験の実施または計画された解析に関する変更」に記載した。)

評価項目の未観察症例については、既に改善の余地がないが、本試験の主要評価項目に関する欠落は認めなかったため、解析対象集団に含めることは特に問題なしと判断した。

<参考資料>

付録16.2.2 試験実施計画書から逸脱した症例

11. 有効性の評価

11.1 解析したデータセット

本試験の中間レビューの際には、移植前処置療法に用いた医薬品の安全性に重点を置き、GVHD予防方法に関する群間比較は行わない方針としたことから、キーコードの開封は行わなかった。但し、GVHD予防薬の関与が否定できない有害事象が生じた場合、休薬などの速やかな対応を可能とするため、患者の安全性を考慮し、非盲検型の臨床試験を実施した。従って、個々の症例について、割り付け群は明らかとなっており、正確には「キーコードの開封」自体を行う必要はなく、群間比較に関する結果を本報告書内に一切示さないという記載の方がより適切である可能性があることをここに明記しておく。

2004年10月25日の中間レビュー検討会に先立ち、2004年9月22日に症例検討会が開催された。症例検討会にて試験実施計画書からの逸脱・問題症例の検討を行い、安全性・有効性に関する評価を行うための症例取り扱い方針を検討した。詳細は10.2 試験実施計画書からの逸脱 に記す。また、症例検討会において問題となった症例一覧、及びその検討内容について付録16.2.2 試験実施計画書から逸脱した症例 の項に添付する。尚、本中間報告書作成時の統計解析には、上記データ固定時のものを用いたが、慢性GVHD、及び生死に関する最終転帰情報のみ、2005年3月末までにJ-CRSUデータセンターが収集

し得た情報を本報告書内に記載することが適切であるとの考えから、新たな情報を入手した症例については、個別に記載した。従って一部解析結果と異なる箇所が存在するが、その場合には注意書きを付した。

解析対象集団の定義は、試験実施計画書に従って作成した統計解析計画書、及び症例取り扱い方針に従った。10.2 試験実施計画書からの逸脱 に前述したように、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。

患者の主要評価項目に関しては、FASを解析対象とし、副次的にPPSを対象とした解析結果も提示することとした。主要評価項目に関する、PPSを対象とした解析結果は、11.4.2.6 患者の「有効性評価の部分集団」の使用 の項に記した。

本登録適格症例の全30例で前処置療法が開始され、移植が行われたため、FASの対象となった。

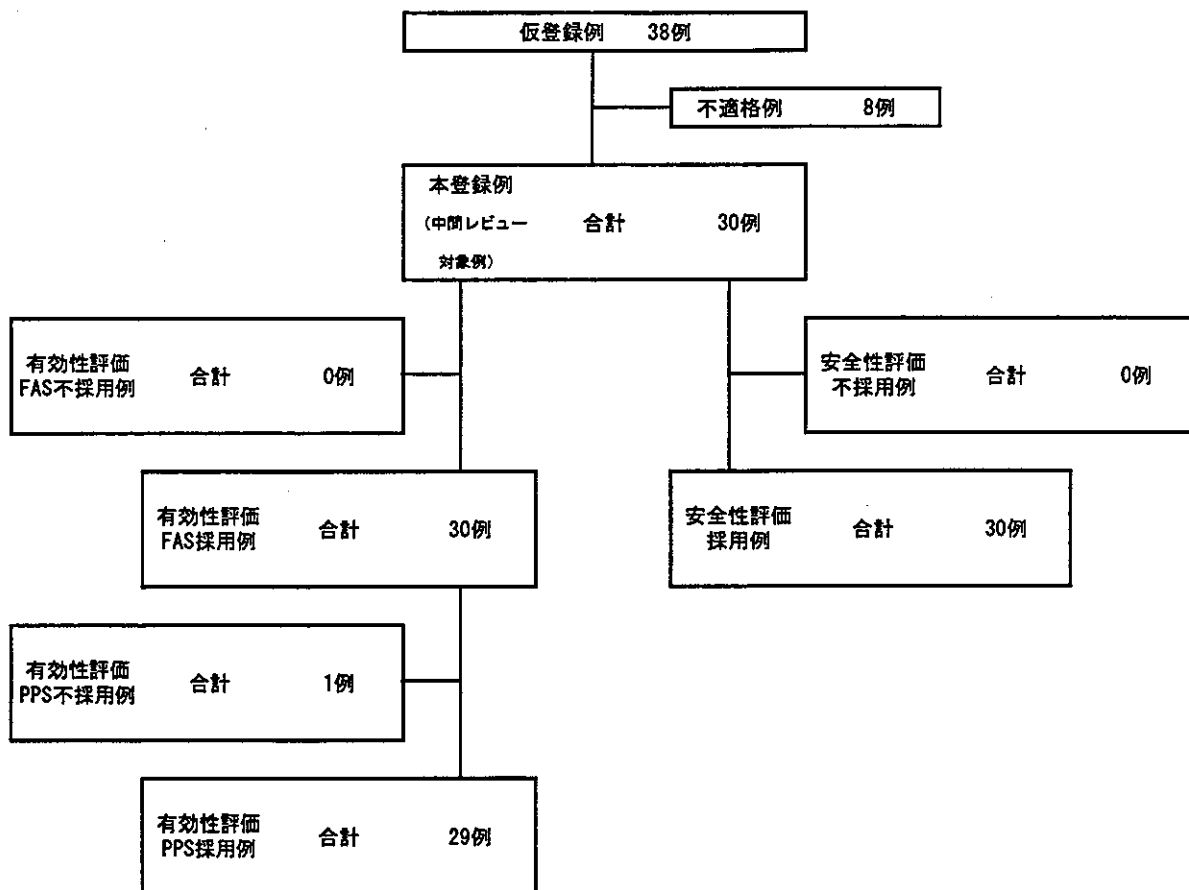
仮登録後以降も、原疾患に対する治療目的で抗腫瘍化学療法を継続していた1例(R-038)については、骨髄抑制が強いことから、生存、生着などの評価項目に関する結果に重大な影響を及ぼし得る試験実施計画書違反であると判断し、PPSから除外した。また、シクロスポリン単剤群に割り付けられていたが、実際には、担当医師の誤認によりシクロスポリン・メトレキサート併用群として治療を受けていた1例(R-039)については、担当医師が故意に割り付けを変更したのではないこと、同施設において、同様の事故が発生する可能性に対し、再発防止策が取られていること、患者の安全性・倫理性は守られること、シクロスポリン・メトレキサート併用群としては試験実施計画書に準拠していること、などから、安全性及び有効性の評価を行うことに問題はないと判断され、違反例として解析から除外することはせず、シクロスポリン・メトレキサート併用群として解析対象集団FAS、PPS共に含めることとした。本来のintent-to-treatの観点からは、本症例は、割り付けられたシクロスポリン単剤群に含められるべきであろうが、本試験における評価可能症例の例数が極めて少ないことから、統計解析責任者により、統計学的にも重大な問題を生じ得ないことを確認し、施された治療群:シクロスポリン・メトレキサート併用群として解析に用いることとした。

また、本登録適格症例の全30例で、前処置療法が開始されたため、30症例全例がSASの対象となった。

本試験における、FAS、PPS、SASの解析対象集団の内訳を以下に示す。

表11.1a 患者の内訳

被験者の内訳



<参考資料>

付録16.2.3 有効性・安全性の解析から除外された症例

付録16.2.2 試験実施計画書から逸脱した症例

11.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

解析対象集団 FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性に関する主要な項目について、以下に示す。その他の項目に関する特性は付録 16.2.4 に示す。

本試験に組み入れられた 30 例の本登録時の年齢は 中央値 58.5 歳 (範囲 51.0-68.0 歳)、性別は 男 18 人 (60.0%)、女 12 人 (40.0%)、Performance Status (PS) は 0=26 人(86.7%)、1=4 人(13.3%)であった。

原疾患の内訳は、全 30 例中、急性骨髄性白血病 (AML) が 13 例 (43.3%)、急性リンパ性白血病 (ALL) 1 例 (3.3%)、慢性骨髄性白血病 (CML) 4 例 (13.3%)、及び骨髄異形成症候群 (MDS) 12 例 (40.0%)であった。

以下に本登録時における患者(レシピエント)についての身体所見の結果を示す。

表 11.2a 登録時の身体所見(患者)

項目		合計(%)
性別(レシビ-仮登録)	男	18(60.0)
	女	12(40.0)
年齢(本登録)	50歳以上55歳以下	13(43.3)
	56歳以上70歳以下	17(56.7)
	Mean±SD	57.6±4.67
	中央値	58.5
	最小値-最大値	51.0-68.0
診断名(本登録)	AML	13(43.3)
	ALL	1(3.3)
	CML	4(13.3)
	MDS	12(40.0)
身長(本登録)	Mean±SD	161.5±7.69
	中央値	162.5
	最小値-最大値	145.0-175.0
体重(レシビ-本登録)	Mean±SD	60.5±9.51
	中央値	61.0
	最小値-最大値	46.0-81.0
体表面積(本登録)	Mean±SD	1.5±0.14
	中央値	1.5
	最小値-最大値	1.3-1.8
PS(本登録)	0	26(86.7)
	1	4(13.3)

患者の本登録時の主な臨床検査値を以下に示す(表記は全て、中央値[範囲] (単位) とする)。

<血算>赤血球: 308.0 [158.0-484.0] ($\times 10^4/\mu\text{L}$)、ヘモグロビン濃度: 10.7 [6.0-14.5] (g/dL)、白血球: 2950.0 [600.0-11300.0] ($/\mu\text{L}$)、血小板: 15.2 [2.2-29.4] ($\times 10^4/\mu\text{L}$) <生化学>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT): 21.0 [12.0-45.0] (IU/L)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (GPT): 20.0 [9.0-67.0] (IU/L)、総ビリルビン(T-Bil): 0.6 [0.0-1.9] (g/L)、アルカリフォスファターゼ (ALP): 219.0 [122.0-862.0] (IU/L)、血中尿素窒素(BUN): 14.4 [9.0-22.0] (mg/dL)、血清クレアチニン (Cre): 0.8 [0.4-1.2] (mg/dL) <血清> C 反応性蛋白(CRP): 0.1 [0.0-6.3] (mg/dL) <感染症> TPHA 陽性: 1 例、HCV 抗体陽性: 1 例を認めた。

炎症の指標となる CRP の値が 3 を超える症例が 2 例認められた。各々の詳細を以下に示す。

(1) R-002:CRP=6.3; 本症例は、合併症として、痔核、う歯を罹患していた。既往歴には活動性の感染の原因を疑わせる所見は無かった。両者とも、移植前に他科でスクリーニング検査を受け、活動性の感染はなく、移植後の重篤な感染症発症の感染源として問題なしと判断されていた。う歯については、本登録後移植前までに治療が行われていた。CRP は本登録後除々に回復(移植前 1 日(day -1、以下同様に記載): CRP=0.2)したが、移植後 day3 より再上昇し、day12 では CRP 8.3 となっている。移植前の CRP 上昇に関する担当医の評価は、他に明らかな感染源が無かったため、原疾患によるものとされ、移植には特に問題ないと判断されていた。

(2) R-004:CRP=3.5; 本症例は既往歴に歯周炎があるが移植前の他科でのスクリーニングにおいて問題なしと判断されていた。合併症に気管支肺炎があるが、これが炎症の原因になっているものではないと判断された。R-002 同様、登録時点では活動性の感染症は認められず、原疾患によるものとされ、移植には特に問題ないと判断されていた。本症例は前処置開始以降、CRP は低下していた。

電解質関連の検査値でカリウム(K)=5.8 とやや高値を示している症例が 1 例認められた(R-024)。本症例の Cre=0.9, クレアチンクリアランス(CCr)=33 となっており、腎機能障害は認められないと判断した。臨床的には特に異常はなく、担当医により移植適応に問題なしと判断された。

T-Bil=1.9 とやや高値を示している症例が 1 例認められた(R-031)。本症例のその他の肝機能は、GOT=18, GPT=10, ALP=192 であり、肝機能に問題はなく、移植適応に問題なしと判断された。

以下に本登録時の臨床検査値、感染症検査値の結果を示す。

表 11.2b 本登録時の臨床検査値(患者)

項目	単位	合計	
赤血球数	$\times 10^4/\mu\text{L}$	Mean±SD	299.3±81.32
		中央値	308.0
		最小値-最大値	158.0-484.0
ヘモグロビン濃度	g/dL	Mean±SD	10.1±2.45

		中央値	10.7
		最小値-最大値	6.0-14.5
ヘマトクリット値	%	Mean±SD	29.9±7.40
		中央値	31.1
		最小値-最大値	18.0-43.8
白血球数	/μL	Mean±SD	3546.7±2271.98
		中央値	2950.0
		最小値-最大値	600.0-11300.0
血小板数	×10 ⁴ /μL	Mean±SD	14.1±8.08
		中央値	15.2
		最小値-最大値	2.2-29.4
好中球	%	Mean±SD	45.9±17.20
		中央値	46.0
		最小値-最大値	11.0-81.0
好酸球	%	Mean±SD	3.4±4.46
		中央値	1.0
		最小値-最大値	0.0-16.5
好塩基球	%	Mean±SD	0.9±1.67
		中央値	0.0
		最小値-最大値	0.0-7.0
単球	%	Mean±SD	8.2±5.42
		中央値	6.5
		最小値-最大値	1.0-28.0
リンパ球	%	Mean±SD	41.6±18.02
		中央値	38.0
		最小値-最大値	13.0-86.0
総蛋白	g/L	Mean±SD	9.3±13.56
		中央値	6.8
		最小値-最大値	5.6-81.0
アルブミン	g/L	Mean±SD	4.1±0.32
		中央値	4.1
		最小値-最大値	3.5-4.8
総ビリルビン	g/L	Mean±SD	0.7±0.39
		中央値	0.6
		最小値-最大値	0.0-1.9

ALP	IU/L	Mean±SD 中央値 最小値—最大値	234.5±132.55 219.0 122.0—862.0
GOT (AST)	IU/L	Mean±SD 中央値 最小値—最大値	23.5±8.61 21.0 12.0—45.0
GPT (ALT)	IU/L	Mean±SD 中央値 最小値—最大値	25.6±14.80 20.0 9.0—67.0
LDH	IU/L	Mean±SD 中央値 最小値—最大値	298.6±135.87 251.0 96.0—540.0
CRP	mg/dL	Mean±SD 中央値 最小値—最大値	0.5±1.26 0.1 0.0—6.3
BUN	mg/dL	Mean±SD 中央値 最小値—最大値	14.8±3.79 14.4 9.0—22.0
CPK		Mean±SD 中央値 最小値—最大値	72.9±40.97 68.5 18.0—214.0
ChE	IU/L	Mean±SD 中央値 最小値—最大値	335.8±492.28 280.0 1.1—2804.0
血清クレアチニン	mg/dL	Mean±SD 中央値 最小値—最大値	0.8±0.21 0.8 0.4—1.2
Na	mEq/L	Mean±SD 中央値 最小値—最大値	140.4±2.20 141.0 136.0—145.0
K	mEq/L	Mean±SD 中央値 最小値—最大値	4.1±0.49 4.1 3.1—5.8
Cl	mEq/L	Mean±SD	104.4±2.40

		中央値	104.5
		最小値-最大値	99.0-108.0
Ca	mEq/L	Mean±SD	4.6±0.23
		中央値	4.5
		最小値-最大値	4.1-5.1

表 11.2c 本登録時の感染症検査値(患者)

項目		合計
TPHA	陰性	29
	陽性	1
HBs. Ag	陰性	30
HCV. Ab	陰性	29
	陽性	1
HIV. Ab	陰性	30

患者において、移植前に合併症を有していた症例は全 30 例中 17 例であった。内訳を以下に示す。感染症の存在を疑わせる所見として、R-003(Case ID=2)は痔核、う歯を有し、R-005(Case ID=4)は気管支肺炎、R-028(Case ID=26)は結膜炎などが認められたが、いずれの症例移植前の他科におけるスクリーニング検査を受け、活動性の感染症はなく、移植後の重篤な感染症のリスクは低いいため移植適応に問題なしと判断された。

表 11.2d 合併症の内訳(患者)

CaseID	合併症(記載名)
レシピエント	2 肺気腫 hemorrhoid 3か所(2° 4° 7°) う歯(L4 C4)
	3 尋常性乾癬
	4 高TG血症 気管支肺炎
	5 高血圧(本試験登録前より内服薬なし、食事療法のみでコントロール可)

- 7 十二指腸潰瘍
- 10 喘息
- 11 前治療による末梢神経障害
- 12 甲状腺機能亢進症
糖尿病
高血圧症
- 13 良性甲状腺腫瘍
- 14 C型慢性活動性肝炎
- 16 慢性皮膚炎
- 17 高血圧 アムロジン 5mg/日内服継続
- 20 2002.9月11日 痔核の症状あり 9月18日、大腸外科フォロー時には軽快、処置不要。
- 25 1994.60才～左眼けんけいれん
- 26 結膜炎
- 29 白内障
- 36 56才、足白癬

採取された CD34 陽性細胞数は平均±標準偏差 $3.6 \pm 1.48 \times 10^6$ /患者体重(kg)、中央値[範囲] 3.1 [2.1-7.3] $\times 10^6$ /患者体重(kg)であった。

表 11.2e 輸注細胞数情報(CD34 陽性細胞数)

項目	合計	
採取CD34陽性細胞数(本登録)	Mean±SD	3.6±1.48
	中央値	3.1
	最小値-最大値	2.1-7.3

ドナーの年齢は 中央値 55.5 歳 (範囲 42.0-68.0 歳)、性別は 男 15 人(50%)、女 15 人(50%)、PS

は 0=28 人(93.3%)、1=2 人(6.7%)であった。

以下に仮登録時の身体所見の結果を示す。

表 11.2f 仮登録時の身体所見(ドナー)

項目		合計 (%)
性別(ドナー—仮登録)	男	15 (50.0)
	女	15 (50.0)
年齢(ドナー—仮登録)	50歳未満	7 (23.3)
	50歳以上55歳以下	8 (26.7)
	56歳以上70歳以下	15 (50.0)
	Mean±SD	55.8±7.50
	中央値	55.5
	最小値—最大値	42.0—68.0
身長(ドナー—仮登録)	Mean±SD	159.7±6.96
	中央値	158.5
	最小値—最大値	147.0—174.0
体重(ドナー—仮登録)	Mean±SD	60.6±9.97
	中央値	58.0
	最小値—最大値	39.0—89.0
PS(ドナー—仮登録)	0	28 (93.3)
	1	2 (6.7)

ドナーの合併症、既往歴には、自己免疫疾患(膠原病を含む)、静脈血栓症、動脈硬化性疾患、うつ血性心不全、虚血性心疾患、脳血管病変、悪性腫瘍、過去の抗がん剤投与歴や放射線既往歴を疑わせる所見、コントロールの困難な高血圧や糖尿病、血液学的異常(白血球数、ヘモグロビン、血小板値などの異常)、動脈硬化の危険度を高める所見などを疑わせるものは認められなかった。また、感染症検査については、HIV抗体、あるいはHBs抗原陽性例など、ドナーの適格・除外基準に抵触する所見は認めなかった。

ドナー・レシピエントの関係について、以下に結果を示す。

血液型について、ドナー・レシピエントで ABO 血液型が一致していた症例(ドナー/レシピエント=A/A, B/B, O/O, AB/AB)は 14 症例、ドナー・レシピエントで不一致の症例は 16 例であった。内訳は、Major mismatch(ドナー→レシピエント A→O, B→O, AB→A, B, or O):5 例、Minor mismatch(O→A, B, or AB, A or B→AB):8 例、Major/minor mismatch(A→B, B→A):3 例であった。ドナー・レシピエントでの Rh 血液型不一致は 1 例(ドナー:+, レシピエント:-, 3.3%)に認められた。

HLA 型・血縁関係について、全 30 例で HLA 一致血縁であった。慢性 GVHD の発現頻度を低くするとの報告がある HLA-B27⁵¹を有する症例は、認められなかった。

性別について、ドナー・レシピエントでの不一致は 50 症例(50%)であり、うち女性ドナーから男性レシピエントへの移植は 9 例(30%)であった。

<参考資料>

14.1 人口統計学的データ

11.3 治療の遵守状況の測定

主たる解析集団である FAS の 30 例の患者について、治療の遵守状況を検討した結果を示す。

本試験実施計画書では、9.8.1 試験実施計画書に関する変更、及び 9.4.1.1.2 試験薬剤の投与方法、支持療法 に前述したように、以下の項目について規定していた。

- (1) 仮登録後の抗がん剤の使用を禁止した。
- (2) 前処置に用いる 2 薬剤(リン酸フルダラビン、ブスルファン)、及び GVHD 予防目的で用いる 2 薬剤(シクロスポリン、メトレキサート)の投与方法を規定した。
- (3) GVHD 予防方法については無作為割り付けにより指示された群を遵守することを規定した。
- (4) 前処置薬剤のブスルファンに関して、本薬剤の服用に伴う痙攣などの副作用を予防する目的でバルプロ酸ナトリウムの服用方法を規定していた。
- (5) GVHD 予防薬剤に関する併用禁止薬剤(シクロスポリン使用中のタクロリムス使用の禁止・メトレキサート使用中のロイコボリン救済療法禁止)を規定していた。

全 30 症例について、上記 5 項目の遵守状況、及びその内容と検討結果は以下の通りである。

表 11.3a 投薬状況、及び検討結果

違反の内容	データベース上、違反に該当した症例数、及びその内容	検討結果・取り扱い方針
仮登録後に抗がん剤が使用された	4例:	1例(R-038) について、 FAS に含め、 PPS より除外する
	(R-006)前処置開始 2 日前までグリベックが使用された	本項目における「抗腫瘍化学療法」とは、骨髄抑制の強い薬剤であり、グリベックなど分子標的治療薬や、ATRA など分化誘導治療薬は、医学的に問題とならないことから、重大な違反とはならず、 FAS 、 PPS に含める。
	(R-021)前処置開始 2 日前まで all trans retinoic acid(ATRA)が使用された	
	(R-028)前処置開始当日までグリベックが使用された	
	(R-038)前処置開始 27 日前まで、BHAC+DNP+6MP が使用された	R-038 については、骨髄抑制を引き起こす薬剤として問題であることから、重大な違反と判断し、 FAS に含め、 PPS より除外する。
試験実施計画書に規定された試験薬剤の種類が守られなかった	1例:	FAS 、 PPS に含めることとした 割り付け群ではなく、投与された薬剤群に含めることとした
	(R-039)シクロスポリン(CsA)単独群に割り付けられたが、シクロスポリン・メトトレキサート(MTX)併用のGVHD予防策がとられていた。	症例の適格性、及びメトトレキサートの投与方法に問題なし、担当医による故意性なし、再発予防策が取られている、患者の倫理性は保たれている の以上4つの理由に基づき、医学的・倫理的に問題なく、結果にも影響を及ぼさないと考えられたため、重大な違反とはせず、 FAS 、 PPS に含める。
試験実施計画書に規定された試験薬剤の投与量が守ら	6例:	いずれも FAS 、 PPS に含めることとした

れなかった	(R-011) 計算量 : CsA=162mg, MTX=day1;14.9mg, day3,6; 10.4mg, 投与量 : CsA=160mg, MTX=day1;15mg, day3,6; 10mg	いずれの症例も 10%以内のずれであり、評価に影響はなく問題ないと判断できるため、重大な違反とはせず、FAS、PPS に含める。 ※参考:SWOG では±10%までを許容範囲としている。JCOG では±20%までを許容範囲としている。
	(R-017) 計算量 : CsA=183mg, 投与量:CsA=180mg	
	(R-020) 計算量 : CsA=153mg, 投与量:CsA=150mg	
	(R-021) 計算量 : CsA=141mg, 投与量:CsA=150mg	
	(R-026)計算量:MTX=day1; 13.1mg, 投与量:MTX=day1; 13.5mg	
	(R-028) 計算量 : CsA=159mg, 投与量:CsA=160mg	
試験実施計画書に規定された試験薬剤の投与方法が守られなかった	1例:	FAS、PPS に含めることとした
	(R-012)ブスルファンに伴う痙攣の副作用を予防するために投与を規定したバルプロ酸ナトリウムが day-8~day-4 の規定どおりではなく、day-8~day-5までしか投与されていなかった。尚、本症例の痙攣の副作用は認めなかった。	患者に有害事象は発生しておらず、バルプロ酸ナトリウム投与による十分な痙攣予防効果はあったと考えられるため、重大な違反とはならず、FAS、PPS に含める。
試験実施計画書に規定された併用禁忌の薬剤が使用された	2例:	いずれも FAS、PPS に含めることとした
	(R-009)CsA 投与終了当日よりFK506 投与開始していた。	CsA 投与終了後 FK506 へ切り替えており、通常の方法を用いていることから重大な違反とはならず、FAS、PPS に含める。

	(R-023)メトトレキサート投与期間中、ロイコボリン(含嗽)が用いられていた。	試験実施計画書上に明記していないものの、ここで用いている「ロイコボリン救済療法」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済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、重大な違反とはならず、FAS、PPS に含める。
--	--	--

上記に示すとおり、患者の安全性、倫理性、医学的見地、統計学的に結果に影響を及ぼす重大な試験実施計画書違反であるか否かという観点から詳細に検討した結果、移植前(仮登録後)に抗腫瘍化学療法を用いていた 1 症例を除き、いずれも重大な違反例には相当しないと判断された。従って、解析対象集団 FAS は全 30 例、PPS は上記 1 例を除く 29 例を含めることとした。尚、GVHD 予防投与の割り付け違反例(1 例)については、中央で割り付けられた群ではなく、投与された薬剤群に含めることとした。詳細な検討結果については、10.2 試験実施計画書からの逸脱 の項に前述した。

日本シエーリング株式会社から無償供与されたリン酸フルダラビンは、国立がんセンターの高上洋一班長の管理の下、中央病院薬剤部で適切に保管され、症例ごとに宅配便を用いて各施設に配布された。薬剤管理表のコピー(原本は国立がんセンター内にて保管)を付録 16.2.5 薬剤の遵守状況、薬物濃度データの項に添付する。リン酸フルダラビンは、試験実施計画書に規定されているように、患者の体表面積、腎機能により投与量が異なるが、本試験に登録されている患者の平均的な体型を考慮すると、おおよそ 1 回 35mg~60mg 前後の投与量が用いられる。薬剤管理表から 1 症例につき、6 バイアルから 12 バイアル使用されていることが分かり、適切に使用されていたと言える。第一症例(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という事実があった以外は、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。

リン酸フルダラビンの平均実投与量(平均±標準偏差)は、1 日投与量 43.9 ± 5.75 mg、累積投与量は 263.2 ± 34.51 mg であった。以下にリン酸フルダラビンの平均実投与量の結果を示す。

表 11.3b リン酸フルダラビンの平均実投与量 (mg)

		1日投与量	累積投与量
全体		43.9±5.75	263.2±34.51
性別	男	46.4±5.09	278.3±30.53
	女	40.1±4.60	240.5±27.61
年齢	55歳以下	45.1±5.87	270.5±35.20
	56歳以上	42.9±5.66	257.6±33.97
診断名	AML	43.2±5.16	258.9±30.97
	ALL	42.0±—	252.0±—
	CML	39.8±6.85	238.5±41.10
	MDS	46.2±5.70	277.0±34.21

リン酸フルダラビン・ブスルフェンの血中薬物動態については、本試験の副次的評価項目に含まれているため、11.4.1.2.6 術前療法による薬剤の薬物動態 の項に後述する。

シクロスポリンについては、比較的長期間の投与が必要となり、薬剤投与量のモニターとして、血中濃度測定を義務付けていた。また、本薬剤による腎機能障害の副作用はよく知られており、血中濃度と血清クレアチニン値に基づく投与量の設定を義務付けた。症例ごとの血中濃度のデータは収集していないが、本手法は、移植医療の現場では、通常用いられている一般的方法であり、特に問題症例の報告はなかったこと、シクロスポリンの実投与量などの情報から、遵守状況は良好であると判断した。試験薬剤を投与された患者に関する薬剤投与量の一覧は、16.1.7 試験薬剤を投与された患者一覧表 に添付した。

<参考資料>

付録 16.1.7 試験薬剤を投与された患者一覧表

付録 16.2.5 治療の遵守状況

11.4 有効性に関する成績及び個別患者データ一覧表

11.4.1 有効性の解析

試験実施計画書で計画された有効性の評価項目に関する解析結果を以下に示す。

11.4.1.1 主要評価項目の検討

11.4.1.1.1 主要評価項目の主解析結果

キメリズム解析について、検査未実施は、移植後 90 日:0 例、移植後 120 日:2 例、移植後 180 日:2 例に認められ、死亡例は、移植後 100 日:0 例、移植後 120 日:0 例、移植後 180 日:3 例に認められた

為、以下の3つの解析を解析対象集団 FAS で行った。

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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。

(解析対象集団 FAS)

<移植後 100 日の検討>

移植後 100 日時点で生存しており、かつ移植後 90 日±7 日の時点(day90)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数、割合及び 95%信頼区間(以後、95%CI と記す)は、

- (1) 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場合、
- (2) 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場合、
- (3) 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場合のいずれにおいても 22 例/30 例、73.3% (95%CI; 54.1-87.7%)であった。

以下に解析結果を示す。

表 11.4.1.1.1a 主要評価項目の解析: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場合

治療薬剤群	割合	95%信頼区間 (%)
全体	73.3% (22/30)	54.1~87.7

表 11.4.1.1.1b 主要評価項目の解析: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場合

治療薬剤群	割合	95%信頼区間 (%)
全体	73.3% (22/30)	54.1~87.7

表 11.4.1.1.1c 主要評価項目の解析: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場合

治療薬剤群	割合	95%信頼区間 (%)
全体	73.3% (22/30)	54.1~87.7

移植後 90 日時点で完全キメリズムを達成しなかった 8 症例の原疾患及びドナー型キメラ率は以下の通りである(R-002: MDS, 88.4%, R-003: MDS, 85%, R-015: CML, 88%, R-019: MDS, 85%, R-020: MDS, 84%, R-021: AML, 80%, R-026: MDS, 78%, R-034: AML, 84%)。この 8 症例のその後のキメラ率の推

移を以下に示す。day120, day180 で共に未検査の 1 例を除いて、7 例中 4 例が day120 に完全キメラに到達しており、残る 3 例中 1 例が day180 で完全キメラの基準を満たしていた。day180 までに完全キメラの定義を満たさなかった症例は 2 例あり、いずれの症例も 70%以上の混合キメラを維持していた。以下にこれらの症例の詳細を示す。

R-015は、原疾患がCMLであり、キメラ率がday90, 120, 180の順に軽度低下していたが、day90, 180における、血液学的及び細胞遺伝学的評価のいずれにおいても寛解が確認されていた。分子生物学的評価(bcr/abl mRNA)は移植前に行われておらず、day90, 180ともに陽性であった。

R-026は、原疾患がMDSであり、キメラ率がday90, 120, 180の順に軽度低下していたが、day90, 180における、血液学的及び細胞遺伝学的評価のいずれにおいても寛解が確認されていた。移植前及びday90において染色体異常は認められなかったが、day180において、染色体異常(45,X,-X or -Y)が3/20の割合で認められたが、その病的意義は不明であるため、その他の血液学的所見、骨髄検査病理像、他の臨床所見などを総合的に評価して、本症例は完全寛解と判断された。本症例に関しては、分子生物学的評価の指標は存在しなかった。

以下に移植後 90 日時点で完全キメラの定義を満たさなかった 8 症例に関するその後のキメラ率の推移の結果を示す。

表 11.4.1.1.1d 移植後 90 日時点で完全キメラを達成しなかった 8 症例の移植後 100 日以降のキメラ率の推移

症例登録番号	原疾患	キメラ率検査結果の推移		
		day 90	day 120	day 180
R-002	MDS	88.4%	—*	—*
R-003	MDS	85%	>90%	>90%
R-015	CML	88%	79%	71%
R-019	MDS	85%	88%	>90%
R-020	MDS	84%	>90%	>90%
R-021	AML	80%	>90%	—* (死亡のため)
R-026	MDS	78%	77%	75%
R-034	AML	84%	>90%	>90%

*表中の'—'印は、検査未実施症例を示す。

11.4.1.1.2 主要評価項目の副次的解析結果

(解析対象集団 FAS による検討)

<移植後 120 日の検討>

移植後 120 日時点で生存しており、かつ移植後 120 日±14 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は

- (1) 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場合、
- (2) 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場合、
(1), (2)共に、23 例/28 例、82.1% (95%CI; 63.1-93.9%)であり、
- (3) 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場合
23 例/30 例、76.7% (95%CI; 57.7-90.1%)であった。

以下に解析結果を示す。

表 11.4.1.1.2a 主要評価項目の副次的解析: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場合

治療薬剤群	割合	95%信頼区間 (%)
全体	82.1% (23/28)	63.1~93.9

表 11.4.1.1.2b 主要評価項目の副次的解析: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場合

治療薬剤群	割合	95%信頼区間 (%)
全体	82.1% (23/28)	63.1~93.9

表 11.4.1.1.2c 主要評価項目の副次的解析: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場合

治療薬剤群	割合	95%信頼区間 (%)
全体	76.7% (23/30)	57.7~90.1

<移植後 180 日の検討>

移植後 180 日時点で生存しており、かつ移植後 180 日±14 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は、

- (1) 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場合、
23 例/28 例、82.1% (95%CI; 63.1-93.9%)であった。
- (2) 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場合、

23例/25例、92.0% (95%CI; 74.0-99.0%)であった。

(3) キメリズム解析検査実施・未実施の有無、及び生死の別に関わらず、全て解析対象集団に含めた場合

23例/30例、76.7% (95%CI; 57.7-90.1%)であった

以下に解析結果を示す。

表 11.4.1.1.2d 主要評価項目の副次的解析: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場合

治療薬剤群	割合	95%信頼区間(%)
全体	82.1%(23/28)	63.1~93.9

表 11.4.1.1.2e 主要評価項目の副次的解析: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場合

治療薬剤群	割合	95%信頼区間(%)
全体	92.0%(23/25)	74.0~99.0

表 11.4.1.1.2f 主要評価項目の副次的解析: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場合

治療薬剤群	割合	95%信頼区間(%)
全体	76.7%(23/30)	57.7~90.1

<参考資料>

付録 14.2 有効性データ

14.2.1 主要評価項目

11.4.1.2 副次評価項目の検討

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

11.4.1.2.1.1 移植後 180 日及び移植後 1 年の生存率

移植後 180 日における生存率及び 95%CI は、3 例が移植後 180 日までに死亡していることから、全体で 90.0% (95%CI; 73.5-97.9%)であった。

以下に解析結果を示す。

図 11.4.1.2.1a 移植後 180 日における生存時間曲線