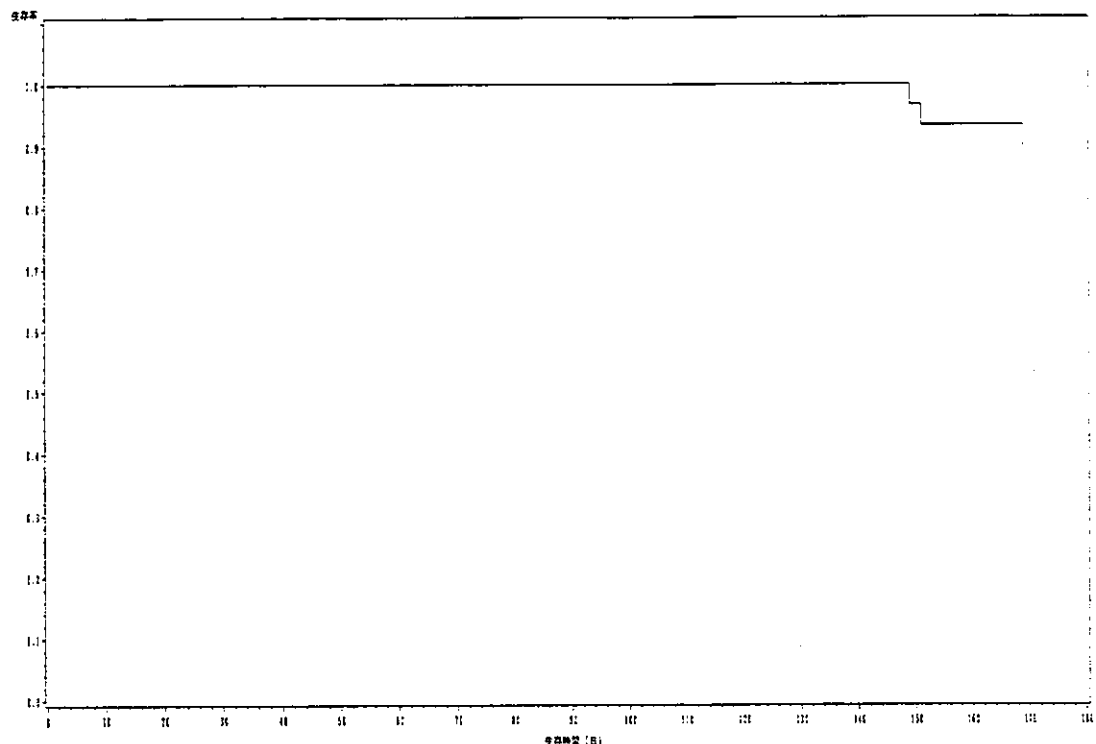


解析内容：移植後day181の生存時間点線（全体）
解析対象：FAS採用例



Program : k00101-MIDPha0101.00-01Pa_1as.sas
実行日時 : 21DEC2024 18:17

表 11.4.1.2.1b 移植後 180 日における生存率

治療薬剤群	Day180生存率	95%信頼区間(%)
全体	90.0%	73.5~97.9

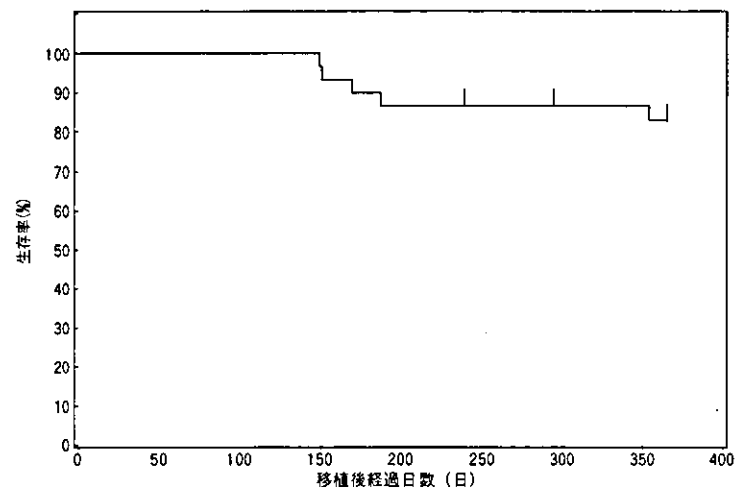
移植後 180 日における生存率に関する年齢、CD34 陽性細胞数の輸注量との関係、及び多変量解析の結果については、11.4.2.1 共変量による調整 の項に記載する。

移植後 1 年(365 日)における生存率及び 95%CI は、6 例が移植後 1 年以内に死亡しており、1 例(R-031)が 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ことから、全体で 83.3% (95%CI; 70.0-96.7%)であった。

図 11.4.1.2.1c 移植後 1 年における生存率

ADD07 Day365における生存率

	Day365生存率	95%信頼区間%
全体	83.33%	70.00~96.67



11.4.1.2.1.2 移植後 180 日の無病生存率

移植後 180 日における無病生存率及び 95%CI は、3 例の死亡症例(全て AML)と、残る 27 例の生存例のうち MDS の 3 例について原疾患の悪化が確認されたことから、全体で 80.0% (95%CI; 61.4-92.3%)であった。尚、本評価項目における原疾患の評価には、血液学的・及び細胞遺伝学的評価の結果を採用した。

以下に解析結果を示す。

図 11.4.1.2.1e 移植後 180 日における無病生存時間曲線

解析内容：移植後 day180 の無病生存時間曲線（全体）
解析対象：FAS採用例

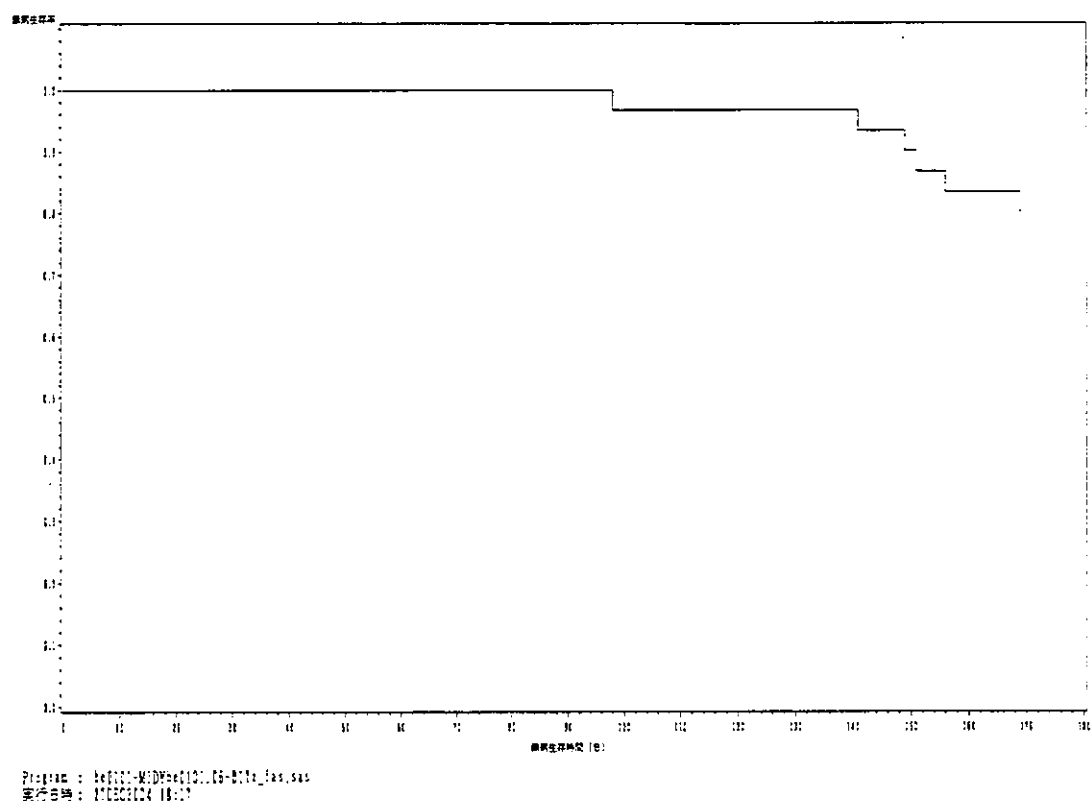


表 11.4.1.2.1f 移植後 180 日における無病生存率

治療薬剤群	day180無病生存率	95%信頼区間(%)
全体	80.0%	61.4~92.3

移植後 180 日における無病生存率に関する年齢、CD34 陽性細胞数の輸注量との関係、及び多変量解析の結果については、11.4.2.1 共変量による調整 の項に記載する。

11.4.1.2.1.3 移植後 180 日の抗腫瘍効果

抗腫瘍効果の判定には、血液学的・細胞遺伝学的評価を用いた。day180 における疾患ごとの抗腫瘍効果は、AML で 9 症例/9 症例、100.0%(95%CI; 66.4-100.0%)、ALL で 1 症例/1 症例、100.0%(95%CI; 2.5-100.0%)、CML で 3 症例/3 症例、100.0%(95%CI; 29.2-100.0%)、MDS で 7 症例/10 症例、70.0%(95%CI; 34.8-93.3%)であった。なお、AML について死亡のため評価不能(3 症例)、検査未施行(1 症例)、CML について検査未施行(1 症例)、MDS について死亡直前のため評価不能(1 症例)、検査未施行(1 症例)であった。以下に解析結果を示す。

表 11.4.1.2.1g 移植後 180 日における疾患ごとの抗腫瘍効果

	効果「有」割合	95%信頼区間 (%)
AML	100.0% (9/ 9)	66.4~100.0
ALL	100.0% (1/ 1)	2.5~100.0
CML	100.0% (3/ 3)	29.2~100.0
MDS	70.0% (7/10)	34.8~ 93.3

分子生物学的評価については、CML4 例、ALL1 例のうち、day90 で bcr/abl 遺伝子異常の有無について評価が行われていたのは、2 例のみであった。うち 1 例(R-015: CML)は、血液学的・細胞遺伝学的評価において寛解と評価されていたが、分子生物学的評価において非寛解と評価された。残る 1 例(R-024: CML)は、day90 時点では血液学的・細胞遺伝学的評価と共に分子生物学的評価においても寛解を維持していたが、day180 時点の評価においては、血液学的・細胞遺伝学的評価共に寛解であるが、分子生物学的評価においては非寛解と判定された。その後、R-015 については、180 日以降移植後 1 年以内の再発は認めていない。R-024 については、day333 に再発を認め、髄注化学療法を施行し、day339 に再度完全寛解に導入成功したことを確認している。

移植後 180 日における疾患別抗腫瘍効果に関する年齢、疾患リスクとの関係については、11.4.2.1 共変量による調整 の項に記載する。

<参考資料>

付録 14.2 有効性データ

14.2.2.1 副次評価項目: 移植後 180 日の生存率、無病生存率、抗腫瘍効果、

及び移植後 1 年の生存率

11.4.1.2.2 前処置の毒性

移植後 20 日以内の前処置毒性について、Bearman's criteria に従い、心毒性、膀胱毒性、腎毒性、肺毒性、肝毒性、粘膜毒性、消化管毒性、中枢神経毒性の 8 器官について、各症例ごとに、grade 0~IV の 5 段階評価における出現頻度を調査した。各器官ごとの集計結果は、心毒性 grade 0 29/30 症例 (96.7%), grade I 1/30 症例 (3.3%)、膀胱毒性 grade 0 29/30 症例 (96.7%), grade II 1/30 症例 (3.3%)、腎毒性 grade 0 24/30 症例 (80.0%), grade I 5/30 症例 (16.7%), grade II 1/30 症例 (3.3%)、肺毒性 grade 0 28/30 症例 (93.3%), grade I 2/30 症例 (6.7%)、肝毒性 grade 0 22/30 症例 (73.3%), grade I 8/30

症例 (26.7%)、口腔粘膜毒性 grade 0 13/30 症例 (43.3%), grade I 9/30 症例 (30.0%), grade II 8/30 症例 (26.7%)、消化管毒性 grade 0 25/30 症例 (83.3%), grade I 4/30 症例 (13.3%), grade II 1/30 症例 (3.3%)、中枢神経毒性 grade 0 29/30 症例 (96.7%), grade I 1/30 症例 (3.3%) の毒性が認められた。前処置療法を施行した症例のうち、grade II 以上の毒性が認められた器官は、膀胱、腎、口腔粘膜、消化管であり、口腔粘膜毒性では 30%弱に認められた。全器官において grade III 以上の重篤な毒性は認められなかった。以下に解析結果を示す。

表 11.4.1.2.2a 前処置の毒性

毒性の分類	合計	全 体 GRADE				
		0	I	II	III	IV
心毒性	30	29	1	0	0	0
膀胱毒性	30	29	0	1	0	0
腎毒性	30	24	5	1	0	0
肺毒性	30	28	2	0	0	0
肝毒性	30	22	8	0	0	0
中枢神経毒性	30	29	1	0	0	0
口腔粘膜毒性	30	13	9	8	0	0
消化管毒性	30	25	4	1	0	0

各器官別の前処置関連毒性について、時点変化を調査した結果(付録 16.2.6.2.2 副次評価項目:前処置の毒性 の項目中の図 前処置の毒性の時点変化 を参照)とその後の転帰について以下に示す。

(1) 心毒性:(grade I: 1 症例)

a) R-004:day19より grade I の心毒性が認められたが、軽微であり、患者の自覚症状はなく、有害事象として何らかの治療、対処は施されず、以後増悪もなかった。

(2) 膀胱毒性:(grade II: 1 症例)

a) R-030:day11 より grade II の膀胱毒性が認められたが、経過観察のみで、以後増悪もなく、day18 に消失した。

(3) 腎毒性:(grade I: 5 症例, grade II: 1 症例)

a) R-002:day1 より grade I の腎毒性が認められ、day20 までに消失しなかった。腎毒性の内容は NCI-CTC 毒性基準の grade 2 に相当する Cre 上昇であり、経過観察のみで day46 に回復した。

b) R-004:day11 より grade I の腎毒性が認められ、day20 までに消失しなかった。腎毒性の内容は NCI-CTC 毒性基準の grade 2 に相当する Cre 上昇であり、経過観察のみで day23 に回復した。

c) R-011:day -1 より最悪 grade II の腎毒性が認められたが、day8 には回復した。

d) R-023:day7 より grade I の腎毒性が認められ、day20 までに回復しなかった。腎毒性の内容は、NCI-CTC 毒性基準の grade 1 に相当する軽度の Cre 上昇(1.4)であり、有害事象として何らかの治療や対処は施されず、その後も悪化するなどの所見は見られなかった。

- e) R-027: day-8 より grade I の腎毒性が認められ、day20 までに回復しなかった。腎毒性の内容は、NCI-CTC 毒性基準の grade 1 に相当する軽度の Cre 上昇であり、以後経過観察のみで day60 までに回復した。
- f) R-039: day-3 より grade I の腎毒性が認められ、day20 までに回復しなかった。腎毒性の内容は、NCI-CTC 毒性基準の grade 1 に相当する軽度の Cre 上昇(1.0)であり、以後経過観察のみで悪化は認められなかった。

(4) 肺毒性:(grade I: 2 症例)

- a) R-006: day10~11 に grade I の肺毒性が認められたが、以後特に処置を要さず day12 に消失した。
- b) R-016: day0 より grade I の肺毒性が認められたが、day2 には消失した。

(5) 肝毒性:(grade I: 8 症例)

- a) R-002: day-1 より grade I の肝毒性が認められたが、特に処置を要さず day20 に消失した。
- b) R-015: day-1 より grade I の肝毒性が認められたが、特に処置なく day15 に消失し、以後再発はなかった。
- c) R-023: day5~20 にかけて grade I の肝毒性が認められたが、以後無処置で増悪はなかった。
- d) R-027: day18 より grade I の肝毒性が認められ、day20 までに回復しなかった。肝毒性の内容は、GPT>60 であり(GOT, T-bil 正常)、無処置で day22 には軽快した。
- e) R-030: day9 より grade I の肝毒性が認められたが、無処置で day11 には消失をした。
- f) R-031: day11 に grade I の肝毒性が認められたが、無処置で day13 に消失した。
- g) R-037: day8 より grade I の肝毒性が認められたが、day15 に消失した。
- h) R-039: day0 より grade I の肝毒性が認められたが、以後無処置で day15 に消失した。

(6) 中枢神経毒性:(grade I: 1 症例)

- a) R-027: day13 に grade I の中枢神経毒性が認められたが、day14 には消失し、以後再発はなかった。

(7) 口腔粘膜毒性:(grade I: 9 症例, grade II: 8 症例)

- a) R-003: day5 に grade I の口腔粘膜毒性が認められ、day9 より grade II に悪化した。麻薬系鎮痛剤を含めた対処により、day20 に grade I に改善し、day21 に消失した。
- b) R-004: day4 に grade I の口腔粘膜毒性が認められ、day6 より grade II に悪化した。麻薬系鎮痛剤などによる対処で、day34 に回復した。
- c) R-006: day8 に grade I の口腔粘膜毒性が認められた。以後、鎮痛剤投与により、day18 には消失した。
- d) R-011: day10 に grade I の口腔粘膜毒性が認められたが、鎮痛剤の投与により、day13 には消失した。

- e) R-015:day6 に grade I の口腔粘膜毒性が認められたが、鎮痛剤の局所療法のみで day15 に消失した。
- f) R-016:day6 に grade I の口腔粘膜毒性が認められ、day11 に grade II へと悪化したが、麻薬系鎮痛剤や鎮痛剤の局所療法により、day14 に grade I に軽快し、day16 に消失した。
- g) R-019:day9 に grade I の口腔粘膜毒性が認められたが、鎮痛剤の局所療法のみで day28 に消失した。
- h) R-021:day6 に grade I の口腔粘膜毒性が認められ、day8 より grade II に悪化したが、麻薬系鎮痛剤などの投与により、day11 より grade I に軽快し、day13 には消失した。
- i) R-022:day10 に grade II の口腔粘膜毒性を認めたが、局所療法により、day17 には消失した。
- j) R-023:day9 に grade I の口腔粘膜毒性が認められたが、無処置で、day11 に消失し、その後再発等はなかった。(本症例はメトトレキサート使用に伴う口内炎予防としてロイコボリン含嗽が day1~6 まで使用されていたが、ロイコボリン外用の口内炎予防効果については明らかな根拠がなかった。)
- k) R-024:day10 に grade I の口腔粘膜毒性が認められたが、鎮痛剤(局所療法)のみで、day11 には消失した。
- l) R-029:day7 に grade I の口腔粘膜毒性が認められたが、鎮痛剤(局所療法)のみで、day19 に消失した。
- m) R-027:day9 に grade I の口腔粘膜毒性が認められ、day12 より grade II に悪化した。麻薬系鎮痛剤投与などにより、day15 に消失した。
- n) R-031:day7 に grade I の口腔粘膜毒性が認められ、day10 より grade II に悪化した。麻薬系鎮痛剤などにより、day14 より grade I に改善し、day19 に消失した。
- o) R-037:day6 に grade I の口腔粘膜毒性が認められ、鎮痛剤により、day25 に回復した。
- p) R-038:day9 に grade I の口腔粘膜毒性が認められたが、無処置で、day14 に消失した。
- q) R-039:day9 に grade I、day11 より grade II の口腔粘膜毒性が認められ、麻薬系鎮痛剤と鎮痛剤の局所療法により、day18 に消失した。

(8) 消化管毒性:(grade I: 4 症例, grade II: 1 症例)

- a) R-006:day-5 に grade I の消化管毒性が認められたが、無処置で、day-1 に消失した。
- b) R-013:day-4 に grade I の消化管毒性が認められたが、対症療法(止痢剤)により、day-3 に消失した。
- c) R-017:day-3 に grade I の消化管毒性が認められたが、無処置で、day-2 に消失した。
- d) R-020:day1 に grade I の消化管毒性が認められたが、無処置で、その後増悪しなかった。
- b) R-023:day-6 に最悪 grade II の消化管毒性が認められ、対症療法(制吐剤)により、day22 に消失した。

移植前処置の毒性に関する年齢、疾患との関係については、11.4.2.1 共変量による調整 の項に記載する。

<参考資料>

付録 14.2 有効性データ

14.2.2.2 副次評価項目：前処置の毒性

11.4.1.2.3 GVHD の頻度・重症度の検討

11.4.1.2.3.1 急性 GVHD

急性 GVHD は全 30 例中 23 例 (76.7%)で認められた。重症度は grade I/II/III/IV の順に、5 例 (16.7%)/15 例(50.0%)/3 例(10.0%)/0 例(0.0%)であった。

急性 GVHD(gradeに関らず)が発現するまでの時間の中央値(範囲) 74 日(18-100 日)であった。grade II 以上の急性 GVHDを認めた 18 例について、grade II 以上の急性 GVHD 発生までの時間は、中央値(範囲) 79 日(24-98 日)であった。grade III 以上の急性 GVHD を認めた 3 症例について、grade III 以上の急性 GVHD 発生までの時間は、中央値(範囲) 38 日(24-100 日)であった。

表 11.4.1.2.2a 急性 GVHD の頻度・重症度

治療薬剤群	合計	GRADE				
		0	I	II	III	IV
全体	30	7	5	15	3	0

表 11.4.1.2.2b grade II 以上の急性 GVHD 発生までの時間

	患者数	平均	標準偏差	中央値	最小値	最大値
全体	18	71.1	23.8	79.0	24	98

図 11.4.1.2.2c grade II 以上の急性 GVHD 発生までの時間曲線

CTD_F4 急性GVHD Grade II 以上発生までの時間曲線

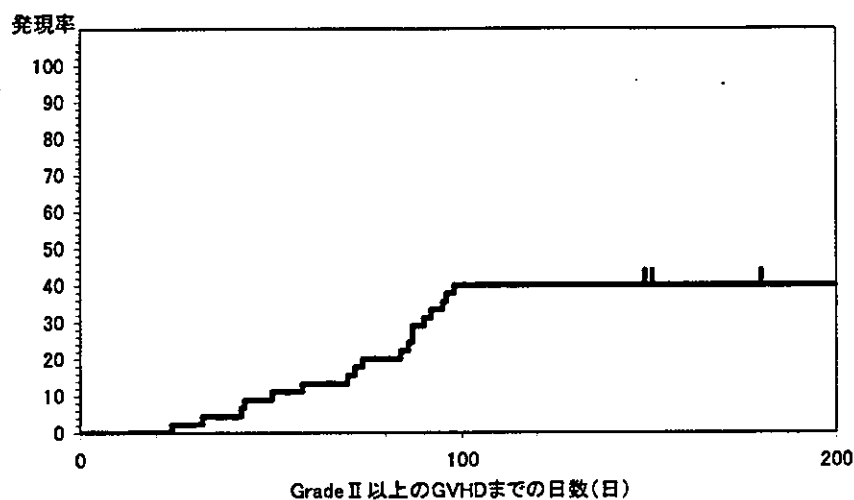


表 11.4.1.2.2c grade III 以上の急性 GVHD 発生までの時間(日)

	患者数	平均	標準偏差	中央値	最小値	最大値
急性GVHD (皮膚stage)	9	72.0	18.2	74	42	92.0
急性GVHD (肝stage)	0	—	—	—	—	—
急性GVHD (消化管stage)	1	24.0	—	24	24	24.0
急性GVHD (Grade)	3	54.0	40.4	38	24	100.0

注:表11.4.1.2.2bについて、表中の器官別(皮膚・肝臓・消化管)の評価については、各器官ごとにstage 3以上の症例に関する集計結果を示した。

急性 GVHD に関する年齢、疾患、CD34 陽性細胞数の輸注量との関係について、及び多変量解析の結果については、11.4.2.1 共変量による調整 の項に記載する。

11.4.1.2.3.2 慢性 GVHD

一方、慢性 GVHD については、試験に組み込まれた 30 例全例が 100 日以上生存し、解析対象となる

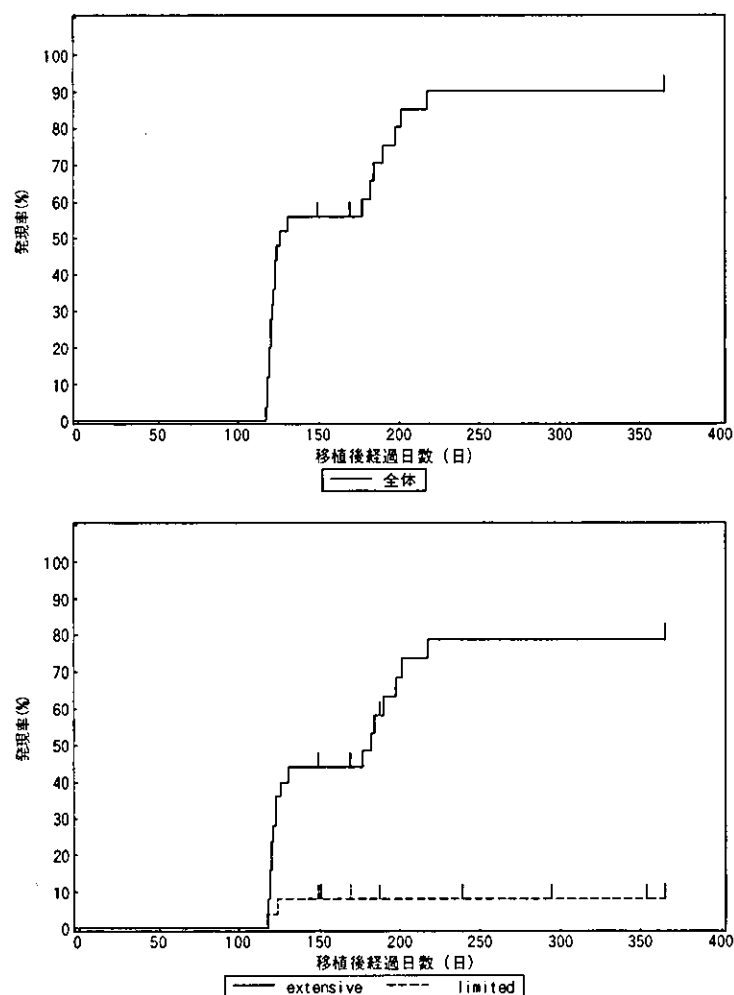
はずであったが、5 例については症例報告書が回収出来なかったため、25 例を解析対象とした。

慢性 GVHD は、25 例中 21 例 (84.0%) で認められた。重症度は limited/extensive の順に、3 例(全体の 12.0%)/18 例(全体の 72.0%)であった。extensive type の慢性 GVHD を認めた 18 症例について、慢性 GVHD 発現以前に grade II 以上の急性 GVHD を認めた症例は、12 症例(66.7%)であり、慢性 GVHD 発生までの時間の中央値(範囲)は、123 日 (117-217 日)であった。extensive type の慢性 GVHD を認めた 18 例について、extensive type の慢性 GVHD 発生までの時間は、中央値(範囲) 124 日(118-217 日)であった。limited type の慢性 GVHD を認めた 3 例について、limited type の慢性 GVHD 発生までの時間は、中央値(範囲) 122 日(117-124 日)であった。

以下に慢性 GVHD の発現率を示す。

図 11.4.1.2.2d 慢性 GVHD の発現率

ADD08 慢性GVHD発現率



	例数	発現率	平均	標準偏差	中央値	最小値	最大値
全例	25	-	163.8	68.7	126.0	117	365
発現全例	21	84.0	145.1	35.3	123.0	117	217
extensive	18	72.0	149.2	36.7	124.5	118	217
limited	3	12.0	121.0	3.6	122.0	117	124

慢性 GVHD に関する多変量解析の結果については、11.4.2.1 共変量による調整 の項に記載する。

<参考資料>

14.2.2.3 副次評価項目:GVHD の頻度・重症度の検討

11.4.1.2.4 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

移植を受けた全 30 例について、移植前処置療法後、各血球分画が、好中球数=500/ μ L、血小板数=20,000/ μ L、血小板数=50,000/ μ L、白血球数=1,000/ μ L の各値を下回らなかった症例は、順に 1 例(R-012)、4 例(R-006, R-012, R-014, R-026)、3 例(R-003^{*1}, R-006, R-012)、2 例(R-012, R-034)であった。いずれも造血の回復を認め、拒絶はなかった。

*1. R-003 については、移植前から血小板数 50,000/ μ L を下回っていたため、判定不能と評価された。

移植日(day0)から造血回復までの期間の中央値(及び範囲)は、好中球(500/ μ L 以上)で 13 日(10-25 日)、血小板(20,000/ μ L 以上)で 18 日(11-24 日)、血小板(50,000/ μ L 以上)で 18 日(12-24 日)、白血球(1,000/ μ L 以上)で 12 日(10-18 日)であった。

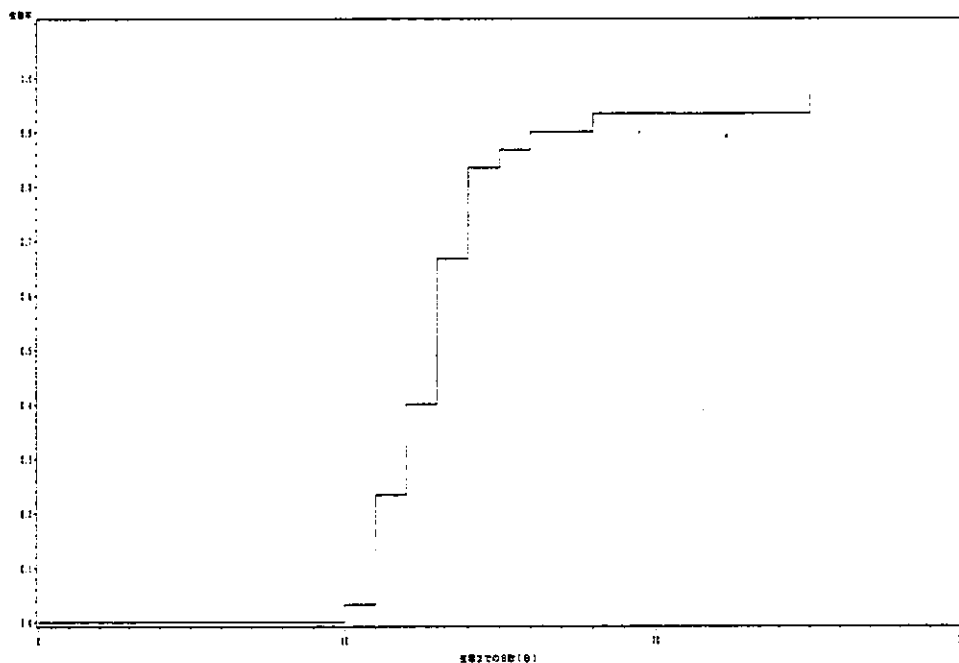
以下に血球分画ごとの造血回復までの時間(生着までの日数)、好中球数(500/ μ L 以上)の回復までの生着時間曲線、血小板数(20,000/ μ L 以上)の回復までの生着時間曲線に関する解析結果を示す。

表 11.4.1.2.4a 造血回復までの時間(生着までの日数)

項 目	治療薬剤群	評価可能 例数	評価不能 例数	平均	標準 偏差	中央値	最小値	最大値
好中球	全体	29	1	13.2	2.82	13.0	10.0	25.0
血小板数20,000/ μ L	全体	26	4	18.3	3.64	18.0	11.0	24.0
血小板数50,000/ μ L	全体	27	3	18.3	3.00	18.0	12.0	24.0
白血球数	全体	28	2	12.6	1.70	12.0	10.0	18.0

図 11.4.1.2.4b 好中球数(500/ μ L 以上)の回復までの生着時間曲線

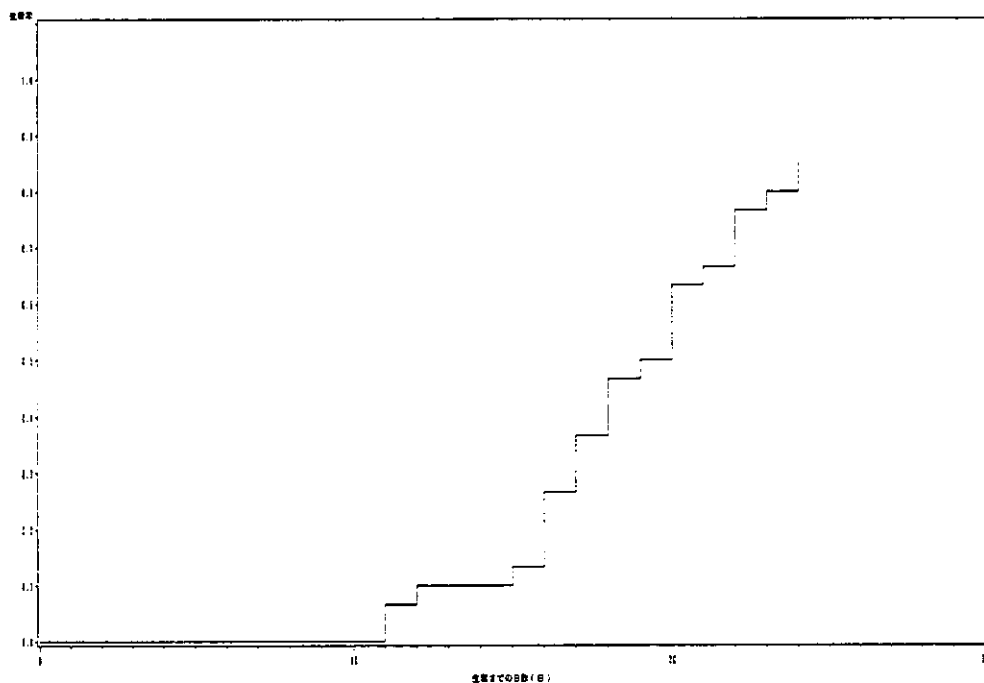
解析内容:「全体の造血回復までの生着時間(好中球)」
解析対象: FAS群用例



Program : ke0601-MCDPh001.05-0410s_fas.sas
実行日時 : 21DEC2014 10:38

図 11.4.1.2.4c 血小板数(20,000/ μ L 以上)の回復までの生着時間曲線

解析内容:「全体の造血回復までの生着時間(血小板 $20,000/\mu$ L)」
解析対象: FAS群用例



Program : ke0601-MCDPh001.05-0410s_fas.sas
実行日時 : 21DEC2014 10:38

造血回復速度と CD34 陽性細胞数の輸注量の関係については、11.4.2.1 共変量による調整 の項に記載する。

移植後 180 日までの症例ごとのキメリズム解析結果の推移を以下に示す。Day90 の時点で完全キメラ(ドナー由来細胞が 90%以上)の定義を満たしたが、day120 でその基準を下回り混合キメラとなり、day180 で再度完全キメラの定義に達した症例を 2 例認めた(R-022, R-030)。

day90 で完全キメラの定義を満たさず、その後 day120, 180 で検査未実施であった症例は 1 例(R-002)認めた。本症例は、ミニ移植後 100 日以降に他施設に転院した症例である。

表 11.4.1.2.4d 症例ごとのキメリズム解析結果の推移

症例登録番号	キメリズム解析結果の推移		
	day90	day120	day180
R-002	88.4%	検査未実施	検査未実施
R-003	85%	≥90%	≥90%
R-004	≥90%	≥90%	≥90%
R-005	≥90%	≥90%	死亡のため未実施
R-006	≥90%	≥90%	≥90%
R-008	≥90%	≥90%	≥90%
R-009	≥90%	≥90%	≥90%
R-011	≥90%	検査未実施	検査未実施
R-012	≥90%	≥90%	≥90%
R-013	≥90%	≥90%	≥90%
R-014	≥90%	≥90%	≥90%
R-015	88%	79%	71%
R-016	≥90%	≥90%	≥90%
R-017	≥90%	≥90%	≥90%
R-019	85%	88%	≥90%
R-020	84%	≥90%	≥90%
R-021	80%	≥90%	死亡のため未実施
R-022	≥90%	88%	≥90%
R-023	≥90%	≥90%	≥90%
R-024	≥90%	≥90%	≥90%
R-026	78%	77%	75%
R-027	≥90%	≥90%	≥90%
R-028	≥90%	≥90%	死亡のため未実施
R-029	≥90%	≥90%	≥90%
R-030	≥90%	87%	≥90%
R-031	≥90%	≥90%	≥90%
R-034	84%	≥90%	≥90%
R-037	≥90%	≥90%	≥90%
R-038	≥90%	≥90%	≥90%
R-039	≥90%	≥90%	≥90%

移植後 180 日までに完全キメラの定義を 1 時点でも満たした症例は、生存していた 27 例中 24 例 (88.9%)であった。これらの症例について、完全キメラ達成までの日数の中央値(範囲)は 91.5 日 (86.0-177.0 日)であった。以下に解析結果を示す。

表 11.4.1.2.4e 完全キメラ達成までの日数

治療薬剤群	達成例数	平均	標準偏差	中央値	最小値	最大値
全体	24	97.8	19.56	91.5	86.0	177.0

注:上記解析結果は、day180 までの間に、完全キメラの定義を 1 時点でも満たした症例のみを対象として検討した結果であり、死亡した 6 例は除いた。

生存していたがキメリズム解析検査未実施の症例、及び死亡例を除外した場合の完全キメラ達成症例の割合及び 95%CI の推移は、移植後 90 日で 22 例/30 例、73.3% (95%CI; 54.1-87.7%)、移植後 120 日で 23 例/28 例、82.1% (95%CI; 63.1-93.9%)、移植後 180 日で 23 例/25 例、92.0% (95%CI; 74.0-99.0%)であった。以下に解析結果を示す。

表 11.4.1.2.4f 完全キメラ達成率(day90) (生存していたがキメリズム検査未実施の症例、及び死亡例を共に除外した場合)

治療薬剤群	完全キメラ 達成率	95%信頼区間(%)
全体	73.3%(22/30)	54.1~87.7

表 11.4.1.2.4g 完全キメラ達成率(day120) (生存していたがキメリズム検査未実施の症例、及び死亡例を共に除外した場合)

治療薬剤群	完全キメラ 達成率	95%信頼区間(%)
全体	82.1%(23/28)	63.1~93.9

表 11.4.1.2.4h 完全キメラ達成率(day180) (生存していたがキメリズム検査未実施の症例、及び死亡例を共に除外した場合)

治療薬剤群	完全キメラ 達成率	95%信頼区間(%)
全体	92.0%(23/25)	74.0~99.0

死亡例のみ除外した場合の完全キメラ達成症例の割合及び 95%CI の推移は、移植後 90 日で 22 例/30 例、73.3% (95%CI; 54.1-87.7%)、移植後 120 日で 23 例/30 例、76.7% (95%CI; 57.7-90.1%)、移植

後 180 日で 23 例/27 例、85.2% (95%CI; 66.3-95.8%)であった。以下に解析結果を示す。

表 11.4.1.2.4i 完全キメラ達成率(day90) (死亡例のみ除外)

治療薬剤群	完全キメラ 達成率	95%信頼区間 (%)
全体	73.3% (22/30)	54.1~87.7

表 11.4.1.2.4j 完全キメラ達成率(day120) (死亡例のみ除外)

治療薬剤群	完全キメラ 達成率	95%信頼区間 (%)
全体	76.7% (23/30)	57.7~90.1

表 11.4.1.2.4k 完全キメラ達成率(day180) (死亡例のみ除外)

治療薬剤群	完全キメラ 達成率	95%信頼区間 (%)
全体	85.2% (23/27)	66.3~95.8

完全キメラ達成までの期間とCD34陽性細胞数の輸注量との関係、免疫抑制剤の減量と完全キメラ達成、GVHDの発症頻度・重症度、移植後180日までの再発及び転帰との関係については、11.4.2.1 共変量による調整の項に記載する。

<参考資料>

付録 14.2 有効性データ

14.2.2.4 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

11.4.1.2.5 移植後の免疫能回復

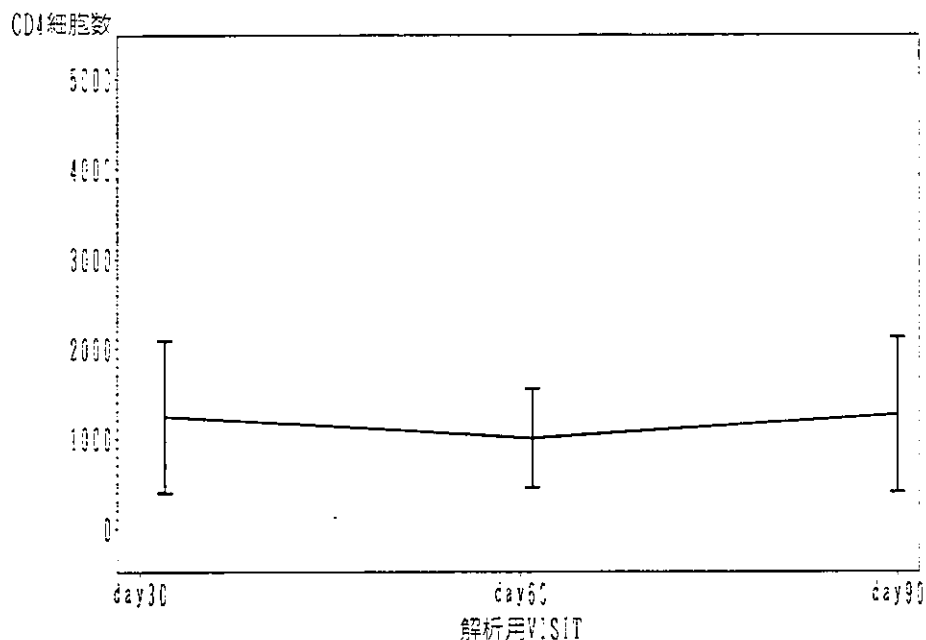
移植後の免疫能回復の経時的変化について、CD4陽性細胞数、CD8陽性細胞数、CD19陽性細胞数、IgG値、IgA値、IgM値を観察した。検査値の基準値は施設により異なるため、統一した指標は得られないが、以下の表記の中の‘基準値’に関する参考資料として、国立大学病院医療情報ネットワークのHPで公開されている、浜松医科大学の臨床検査基準値(<http://www.lab.hama-med.ac.jp>)を用いた。

CD4陽性細胞数は、移植後30日、60日、90日の全期間を通じて基準範囲内に保たれていたが、移植後60日で最低値を示し、移植後90日で移植後30日とほぼ同値まで回復するという経過をたどっていた。CD8陽性細胞数も、移植後30日、60日、90日の全期間を通じて基準範囲内に保たれており、移植後30

日で最低値を示し、移植後 60 日、移植後 90 日で順調な回復を示した。CD19 陽性細胞数は、移植後 30 日において基準範囲下限値の最低値を示し、移植後 60 日、90 日では回復傾向を示した。以下に各分面の推移の結果を示す。

図 11.4.1.2.5a CD4 陽性細胞数の推移

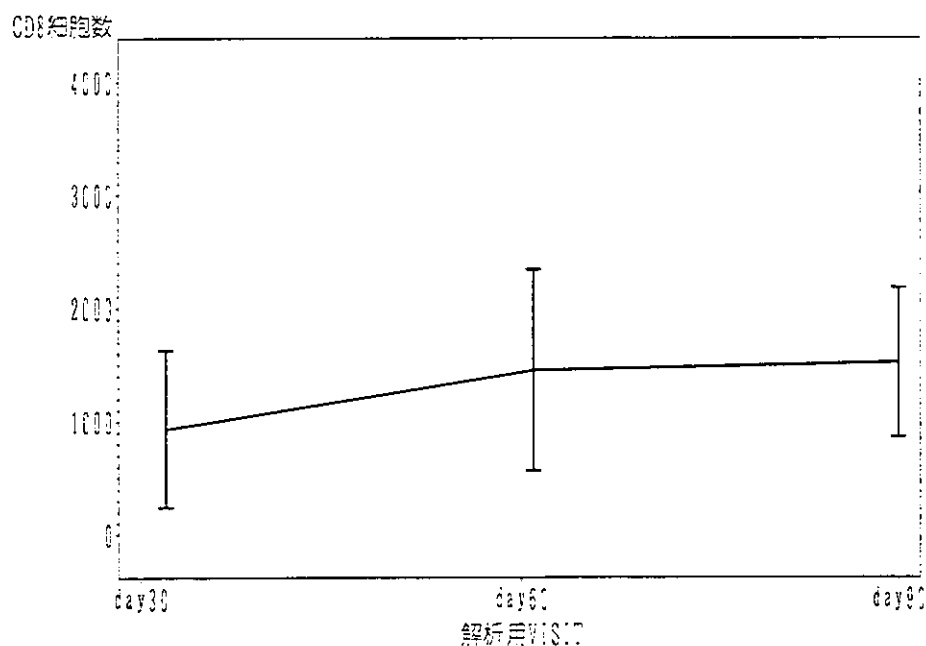
解析内容：CD4の陽性細胞数の推移
解析対象：FAS群患者



Program : hsd331-MTDPH0101.00-0501_fas.sas
実行日時 : 21DEC2004 18:22

図 11.4.1.2.5b CD8 陽性細胞数の推移

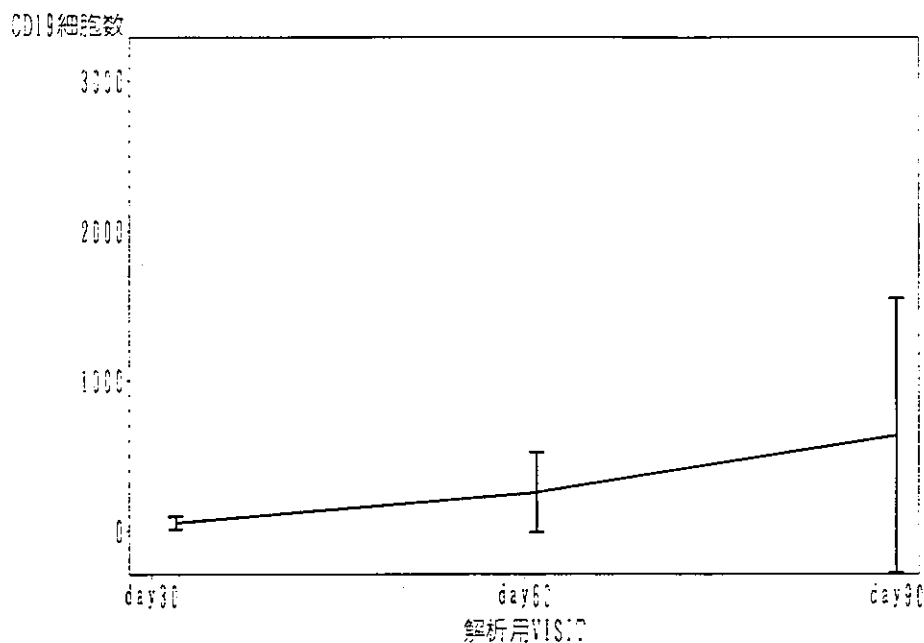
解析内容：CD8の陽性細胞数の推移
解析対象：FAS群患者



Program : hsd331-MTDPH0101.00-0501_fas.sas
実行日時 : 21DEC2004 18:22

図 11.4.1.2.5c CD19 陽性細胞数の推移

解析内容: CD19の陽性細胞数の推移
解析対象: F155多発性

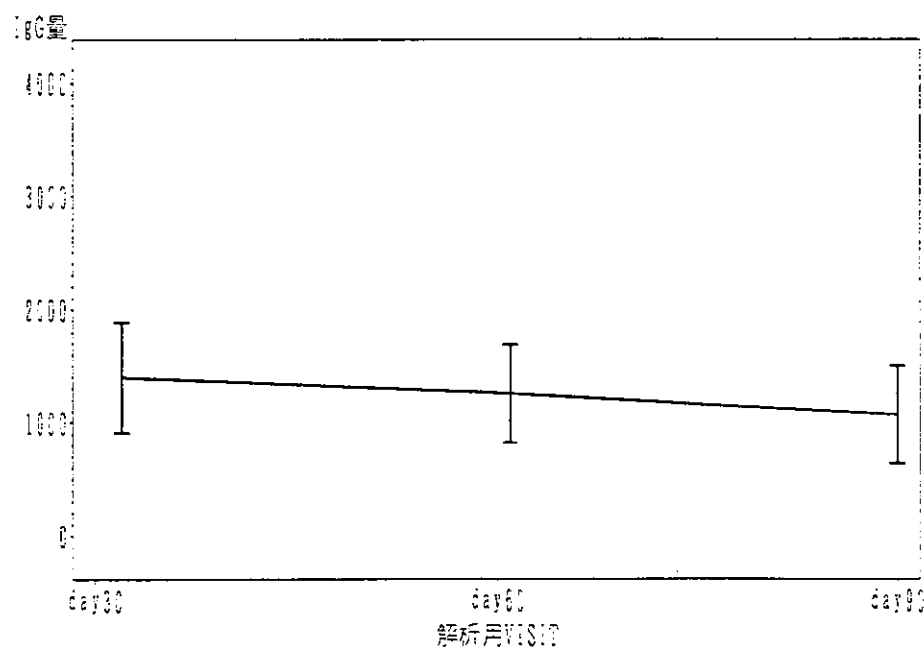


Program : br0101-MDPha0101.01-054s_jas.sas
実行日時: 27DEC2014 18:11

免疫グロブリンについて、IgG 値及び IgA 値は、移植後 30 日、60 日、90 日の全期間を通じてほぼ基準範囲内に保たれているものの、徐々に低下し、移植後 90 日で最低値を示した。IgM 値は、移植後 30 日、60 日、90 日の全期間を通じてほぼ基準範囲内に保たれており、移植後 30 日に最低値を示し、以後順調に回復していく傾向が見られた。以下に各分画の推移の結果を示す。

図 11.4.1.2.5d 免疫グロブリン IgG の推移

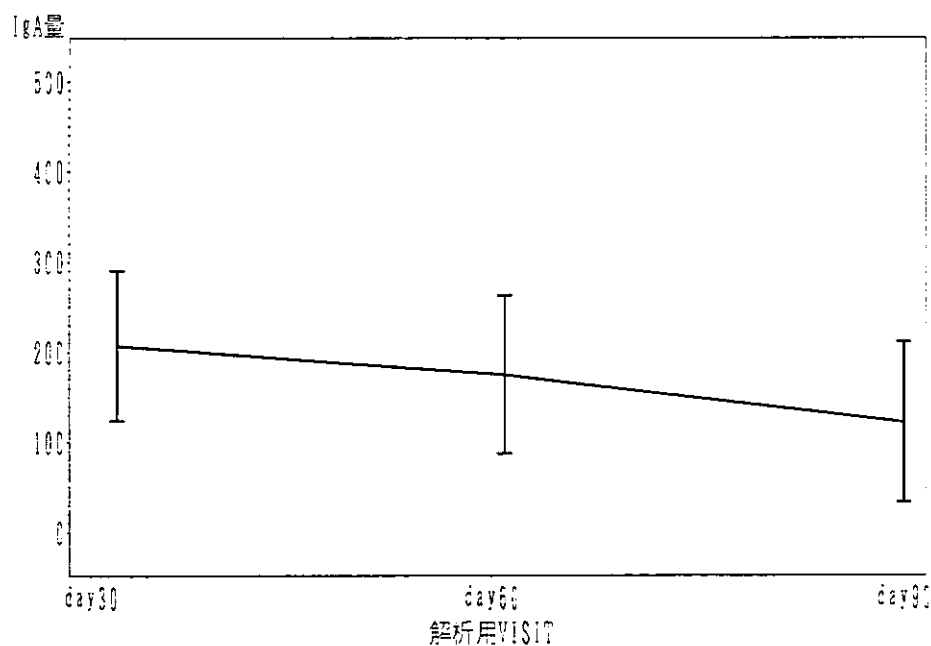
解析内容: IgGの推移
解析対象: F155多発性



Program : br0101-MDPha0101.01-054s_jas.sas
実行日時: 27DEC2014 18:11

図 11.4.1.2.5e 免疫グロブリン IgA の推移

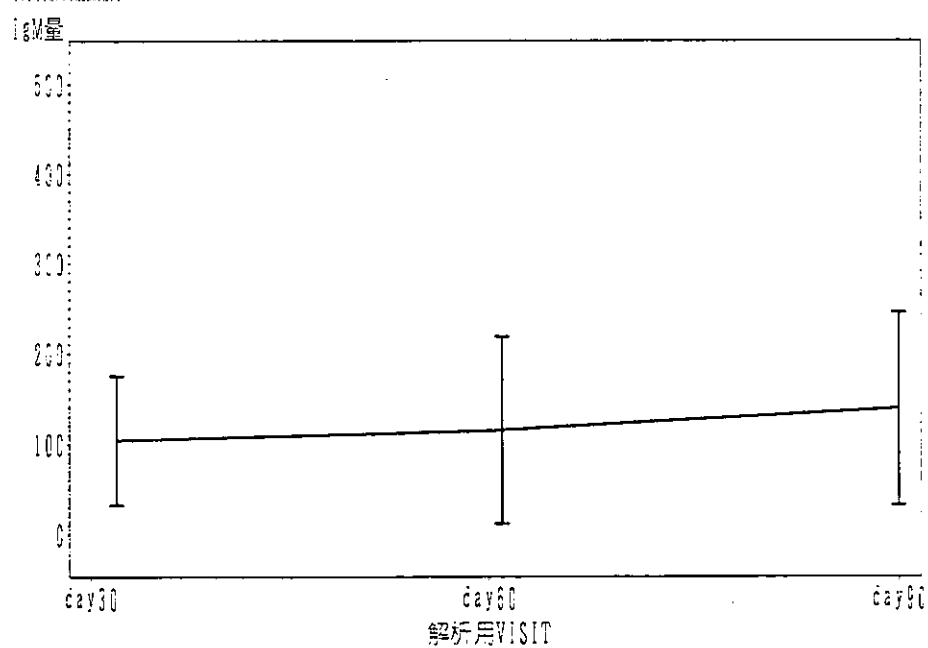
解析内容: IgAの推移
解析対象: FAS採用例



Program : hxc101-WIDP-c0101.05-0574_fas.sas
実行日時 : 21DEC2004 18:26

図 11.4.1.2.5f 免疫グロブリン IgM の推移

解析内容: IgMの推移
解析対象: FAS採用例



Program : hxc101-WIDP-c0101.05-0584_fas.sas
実行日時 : 21DEC2004 18:27

<参考資料>

付録 14.2 有効性データ

14.2.2.5 移植後の免疫能回復

11.4.1.2.6 術前療法による薬剤の薬物動態

リン酸フルダラビンとブスルファンの血漿中薬物濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した結果について以下に示す。

リン酸フルダラビン $30\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ を 1 日 1 回 6 日間反復投与した時の反復投与 4 日目投与後のリン酸フルダラビンの主要代謝物である 2F-ara A 濃度は、投与終了時以降、二相性に消失し、終末相半減期は 8.59 ± 1.67 時間であった。4 回目投与後の血漿中 2F-ara-A 濃度は、既に定常状態に到達していると推察された。また、本試験で得られたリン酸フルダラビンの薬物動態パラメータは、リン酸フルダラビン単独反復投与時の薬物動態パラメータと同様な値を示した。

ブスルファン $4\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ を 2 日間 1 日 4 分割反復経口投与した時の 6 回目投与後の平均血漿中ブスルファン濃度は、投与開始 0.75 時間後に最高血漿中濃度 ($1.37 \pm 0.34 \mu\text{g}/\text{mL}$) に達した後、消失半減期 2.88 ± 0.65 時間で消失した。6 回目投与後の血漿中ブスルファン濃度は、既に定常状態に到達していると推察された。定常状態時の血漿中ブスルファン濃度 (C_{av} : $808 \pm 178 \text{ ng}/\text{mL}$) は、成人での至適濃度範囲 ($600\text{--}900 \text{ ng}/\text{mL}$) 内であった。

以上より、リン酸フルダラビン及びブスルファンの骨髄非破壊的前処置療法において、リン酸フルダラビンの薬物動態はブスルファン併用投与の影響を受けないと考えられた。リン酸フルダラビン併用投与時の血漿中ブスルファン濃度は成人での至適濃度範囲内に維持されていた。

以下に解析結果を示す。

図 11.4.1.2.6a 2F-ara-A の血漿中濃度の推移

TF 1: Mean and individual plasma concentrations of 2F-ara-A in plasma in 6 patients after the start of the 4th infusion in the treatment of once-daily repeated 30-minute intravenous infusion of fludarabine phosphate 30 mg/m² over 6 days (arithmetic mean \pm SD).

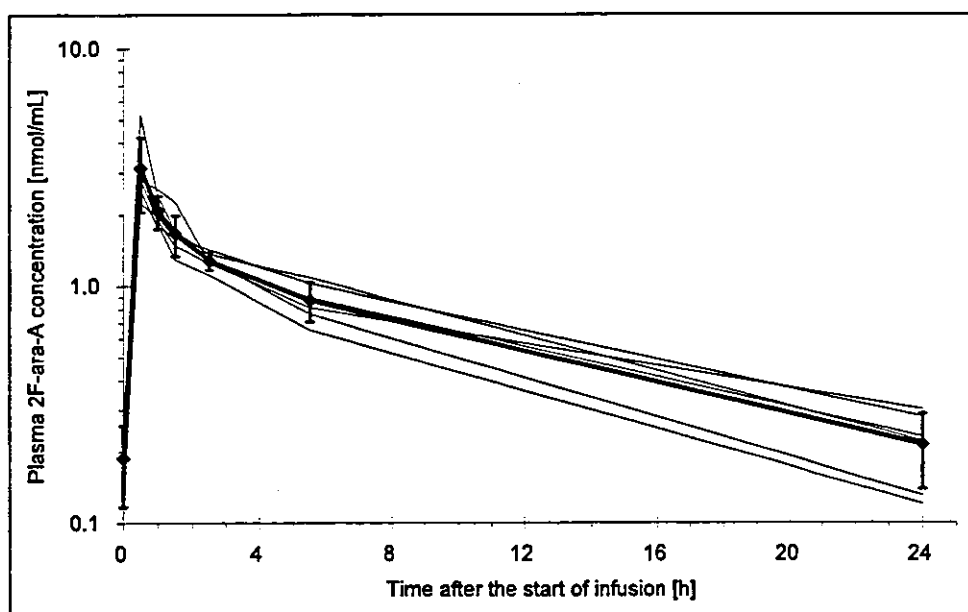


表 11.4.1.2.6b 2F-ara-A の薬物動態パラメータ

TT 1: Mean pharmacokinetic parameters of 2F-ara-A in plasma in 6 patients after the start of the 4th infusion in the treatment of once-daily repeated 30-minute intravenous infusion of fludarabine phosphate 30 mg/m² over 6 days.

	C_{peak} [nmol/mL]	t_{1/2} [h]	AUC(0-24h) [nmol*h/mL]	AUC [nmol*h/mL]	CL_{ss} [mL/min/m ²]
N	6	6	6	6	6
Arithmetic mean	3.12	8.59	17.7	20.5	78.9
Arithmetic SD	1.08	1.67	2.82	3.87	13.1
Arithmetic CV	34.5%	19.4%	15.9%	18.8%	16.6%
Geometric mean	3.00	8.46	17.6	20.2	78.0
Geometric CV	30.4%	19.4%	16.4%	20.2%	16.4%
Median	2.79	8.60	18.0	22.0	75.9
Min	2.22	6.75	13.8	15.0	63.7
Max	5.22	11.2	21.5	24.1	99.1