

図 11.4.1.2.6c ブスルファンの血漿中濃度の推移

TF2: Mean and individual plasma concentrations of busulfan in plasma in 6 patients after the 6th administration in the treatment of every 6-hour repeated oral administration of busulfan 4mg/kg/day over 2 days (arithmetic mean \pm SD).

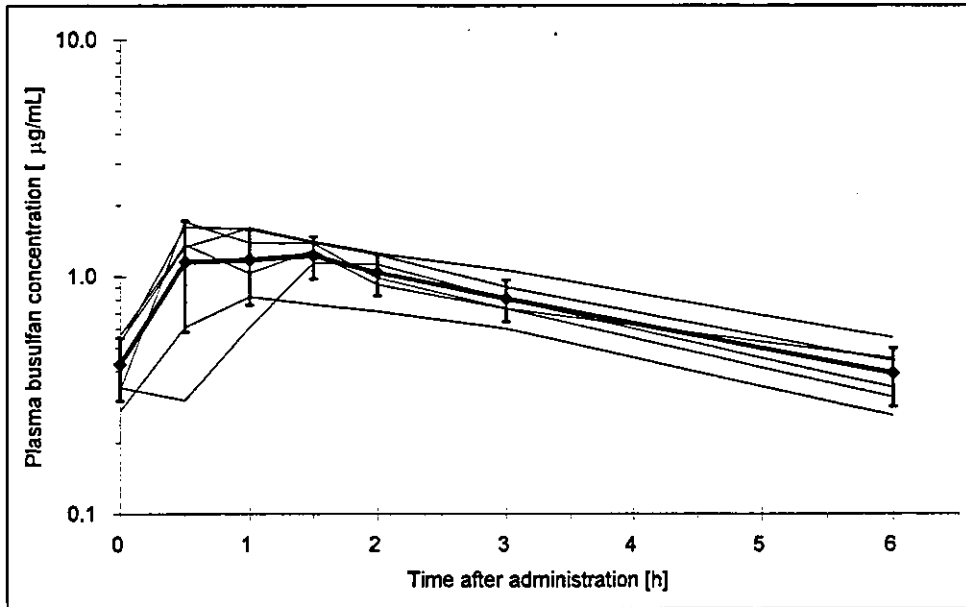


表 11.4.1.2.6d ブスルファンの薬物動態パラメータ

TT 2: Mean pharmacokinetic parameters of busulfan in plasma in 6 patients after the 6th administration in the treatment of every 6-hour repeated oral administration of busulfan 4mg/kg/day over 2 days.

	C_{max} [µg/mL]	t_{max} [h]	$t_{1/2}$ [h]	AUC(0-6h) [µg·h/mL]	AUC [µg·h/mL]	CL/ f_{sa} [mL/min/kg]
N	6	6	6	6	6	6
Arithmetic mean	1.37	0.83	2.88	4.85	6.53	3.60
Arithmetic SD	0.34	0.41	0.65	1.07	1.66	0.88
Arithmetic CV	24.8%	49.0%	22.7%	22.1%	25.5%	24.3%
Geometric mean	1.33	0.76	2.82	4.74	6.34	3.52
Geometric CV	28.4%	50.6%	21.9%	23.6%	27.0%	23.6%
Median	1.48	0.75	2.70	4.88	6.67	3.42
Min	0.82	0.5	2.23	3.29	4.29	2.70
Max	1.70	1.5	3.97	6.17	8.79	5.07

<参考資料>

付録 14.2 有効性データ

14.2.2.6 術前療法による薬剤の薬物動態

11.4.1.2.7 ドナーリンパ球輸注(donor lymphocyte infusion; DLI)による移植片拒絶の防止と抗腫瘍効果

本試験に組み込まれた全 30 例のうち、100 日以内の短期観察期間中に 1 症例について、試験実施計画書に従った DLI が施行された。

DLI が施行された 1 例(R-021)は、免疫抑制剤の減量に反応しない混合キメラ持続例に対する移植片拒絶を目的とするものであった。

<移植片拒絶を目的とした DLI 施行症例:R-021>

免疫抑制剤の減量に反応せず、day87 のキメリズム解析において、ドナー/レシピエントの割合は 80%/20%であったため、day98 にドナーよりリンパ球を採取(3×10^8 cells/kg)し、Level 1(3×10^6 cells/kg)の DLI が施行された。DLI 施行後 2 週間後(day117)のキメリズム解析においては、ドナー/レシピエントの割合は 90%/10%と完全キメラの基準を満たしており、本症例では DLI による移植片拒絶抑制効果が認められた。

本症例は day112 より下痢が出現し、day115 の外来受診時には皮膚紅斑と 1 日 5 回の下痢を認め、下部消化管内視鏡検査及びその生検結果より、皮膚・消化管の grade II の aGVHD と診断され、CsA を再開し、PSL を加えた GVHD 治療が開始された。day126 に行ったキメリズム解析では、ドナー/レシピエントの割合は 92%/8%であり、完全キメラを維持していた。以後 day130 より熱発し、感染症を疑い、各種抗生剤、抗真菌剤などの投与を行ったが改善せず、更に汎血球減少、多臓器不全、意識障害が出現した後、敗血症性ショックを合併して day149 に死亡した。起因菌としては、死亡直前の静脈血液培養から腸球菌が同定されたため、これに伴う敗血症性ショックであった可能性が高いと判断された。症例の day180 のキメリズム検査は死亡のため実施できなかったが、day126 では完全キメラを維持していた。

表 11.4.1.2.7a 混合キメラに対して DLI を行った 1 症例(R-021)の臨床経過

症例登録番号	キメリズム解析推移				DLI 施行内容	GVHD		死亡時に合併していた有害事象
	day87	day117	day126	day180		発現日	内容	
R-021	80%	≥90%	≥90%	感染症により死亡(d149)したため検査未実施	day98 3×10^6 cells/kg	day112	aGVHD (grade II: gut/skin)	敗血症性ショック Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染

<短期観察以降の追跡調査結果>

100 日以降に試験実施計画書に従い、DLI を施行した 2 症例について記載する。この 2 症例(R-030,

R-031)は、いずれもデータ固定以降に J-CRSU データセンターに報告されたものであり、いずれも 100 日以降に DLI が施行されている症例であるため、解析結果には反映されていない。従って、個別の検討にて考察を加える。これらは、いずれも再発に対する抗腫瘍効果を目的とする DLI を受けた。以下に各症例の臨床経過を示す。

R-030:本症例は、day42 より day78 まで急性 GVHD(最悪 grade II)が認められた。day90 で完全キメラに到達していたが、day120 ではわずかに完全キメラの定義から外れ(ドナー:レシピエント=87/13)、day156 で再発した。しかし、DLI 施行直前(day180)のキメリズム解析では、完全キメラを維持していた。day186、day238 の 2 回にわたり、共に Level 3 の DLI(3×10^7 cells/kg)を施行した。その後、1 年後まで持続する慢性 GVHD(extensive type)を認めている。2 回目の DLI 施行後 15 日後(day253)に行われた抗腫瘍効果の判定において DLI による抗腫瘍効果有りとは判定された。

R-031:本症例は、day76 より急性 GVHD, day118 より慢性 GVHD が認められた。day90 及び day120 で完全キメラを維持しており、day141 で再発した。DLI 施行直前(day180)のキメリズム検査結果は、完全キメラを維持していた。day204 に、Level 4(1×10^8 cells/kg)の DLI を施行したが、DLI 施行後 28 日後(day232)に行われた抗腫瘍効果の判定において DLI による抗腫瘍効果無しと判定された。その後呼吸器合併症が併発したこと、extensive type の慢性 GVHD が持続していたことから、これ以上の DLI は無効であり、後治療としての化学療法・再移植などの必要性があると判断されたため、day239 に試験中止となった。その後 day410 に原疾患の再発によるくも膜下出血で死亡した。

表 11.4.1.2.7b 再発に対して DLI を行った 2 症例(R-030, R-031)の臨床経過

症例登録番号	キメリズム解析推移			DLI 施行内容	GVHD 発現日、内容	臨床経過
	day90	day120	day180			
R-030	≥90%	87%	≥90%	day186, day238 (3×10^7 cells/kg x2 回)	aGVHD(day42) grade II cGVHD(day184) extensive type	day156 で再発を確認した後、DLI が施行され、抗腫瘍効果を認めた。
R-031	≥90%	≥90%	≥90%	day204 (1×10^8 cells/kg)	aGVHD(day76) grade I cGVHD(day118) extensive type	day141 で再発を確認した後、DLI が施行されたが、抗腫瘍効果は認めなかった。

注:表中の aGVHD=急性 GVHD, cGVHD=慢性 GVHD を示す。

<参考資料>

付録 14.2.2.7 ドナーリンパ球輸注射(DLI)による移植片拒絶の防止と抗腫瘍効果

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

移植後 180 日における疾患ごとの生存率については、AML では 76.9%(10/13) (95%CI; 46.2-95.0%)、ALL で 100.0 %(1/1) (95%CI; 2.5-100.0%)、CML で 100.0%(4/4) (95%CI; 39.8-100.0%)、MDS で 100%(12/12) (95%CI; 73.5-100.0%)であった。

一方、移植後 180 日における疾患ごとの無病生存率は、MDS の 3 例で原疾患の悪化が確認されたため、AML で 76.9%(10/13) (95%CI; 46.2-95.0%)、ALL で 100.0 %(1/1) (95%CI; 2.5-100.0%)、CML で 100.0%(4/4) (95%CI; 39.8-100.0%)と生存率と同じであったのに対し、MDS の無病生存率は 75.0%(9/12) (95%CI; 42.8-94.5%)であった。 以下に解析結果を示す。

表 11.4.1.2.8a 疾患ごとの生存率(day180)

疾患名	治療薬剤群	Day180生存率	95%信頼区間(%)
AML	全体	76.9%(10/13)	46.2~95.0
ALL	全体	100.0%(1/1)	2.5~-
CML	全体	100.0%(4/4)	39.8~-
MDS	全体	100.0%(12/12)	73.5~-

表 11.4.1.2.8b 疾患ごとの無病生存率(day180)

疾患名	治療薬剤群	Day180無病生存率	95%信頼区間(%)
AML	全体	76.9%(10/13)	46.2~95.0
ALL	全体	100.0%(1/1)	2.5~-
CML	全体	100.0%(4/4)	39.8~-
MDS	全体	75.0%(9/12)	42.8~94.5

<参考資料>

付録 14.2 有効性データ

14.2.2.8 移植後 180 日における疾患ごとの生存率及び無病生存率

11.4.2 統計・解析上の論点

本試験実施計画書で計画された統計手法及び計画された解析に関する変更、追加の内容は、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、及び 9.8 試験の実施または計画された解析に関する変更 の項に前述した。中間レビューのための統計解析の内容については、16.1.10 統計手法に関する文書 に添付する。

本治療法の有効性を評価するための最も重要なエンドポイント(真のエンドポイント)は、長期の生存、いわゆる治癒である。長期生存を評価するためには、非常に長い観察期間を要することになる。一方、本試験のような無作為化比較試験は、実験的側面があること、前向き研究であることの 2 点が大きな特徴である。臨床的なアウトカム(あるいはエンドポイント)は、試験開始時にはまだ生起しておらず、試験開始以降、前向き、かつ正確に、バイアスのない形で測定しなければならないことから、本試験で真のエンドポイント(長期生存)を評価すると仮定とした場合は、実験的治療について長期観察を終了するまで結論が出せないという状況は患者の倫理性・安全性を考慮した場合に不適切である可能性がある。また、長期的な観察期間を設けることによる臨床試験にかかるコストが高騰化するという問題もある。更に、いつの時点で‘治癒’であることを証明するか、という「長期生存の定義」そのものが難しいという問題もある。すなわち、現時点では、このような真のエンドポイントは現実味に欠けてしまうことになる(virtual endpoint)ことから、本試験では、治療効果の判定に用いる代用的なエンドポイントとして、長期生存に結びつく(相関する)と考えられる短期的な安全性(移植後 100 日以内の生存かつ同時期における完全キメラの達成)を主要評価項目として設定し、その他に長期生存に影響を与え得る評価項目として重要と考えられたものを副次的な評価項目として設定した。(尚、代用的エンドポイントについて、短期的な‘安全性’という表現を用いたが、これが長期生存=有効性に結びつく評価項目であるとの考えから、本報告書中では、有効性の主要評価項目として位置づけた。)

そこで、本試験の有効性、及び安全性の結果を吟味するためには、主要評価項目、及び副次的評価項目として設定した有効性・安全性の結論をまず求め、これらの評価項目が様々な因子:人口統計学的測定値の主要な項目(患者年齢、性別の不一致、診断など)、生着、GVHD などの合併症、生存性など移植成績に関する重要な予後因子とされている変数(CD34 陽性細胞数の輸注量、診断、性別の不一致など)、及び本試験において規定された処置である免疫抑制剤の早期減量方法などにより、影響を受けていないことを確認する必要がある。

また、設定した代用的エンドポイントが真のエンドポイントの‘代用’となっているか、という点について、症例ごとに詳細に検討することが重要である。

11.4.2.1 共変量による調整(有効性)

本試験の症例数は多くはないが、造血幹細胞移植領域における質の高い臨床試験のデータとして貴重

であることから、以下の探索的な解析を行った。

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以下の変数について、各有効性の評価項目の結論への影響の度合いを評価した。

用いた変数は、患者年齢(55歳以下 vs 56歳以上)、ECOGの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ピエントへの移植 vs それ以外)、診断(AML vs ALL vs CML vs MDS)、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)、CD34 陽性細胞数の輸注量($\leq 5.0 \times 10^6/\text{kg}$ vs $> 5.0 \times 10^6/\text{kg}$)である。これらの変数は生着、移植後のGVHD など重要な合併症の発現率及び重症度、抗腫瘍効果などの移植成績に影響を与え得る因子であると考えられており、評価に用いた。

患者背景因子のうち、患者の臓器機能:腎機能別(良好群 vs 不良群)、肝機能別(良好群 vs 不良群)の評価については、試験実施計画において、grade 3 以上を除外基準にしており、対象症例に臓器機能不良群が含まれていなかったため、施行しなかった。

11.4.2.1.1 主要評価項目に関する検討

11.4.2.1.1.1 主要評価項目に関する背景因子別検討

11.4.1.1.1 主要評価項目の主解析結果 の項に前述したように、移植後 100 日時点で生存しており、かつ移植後 90 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数、割合、及び 95%信頼区間は、

- (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。

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)、患者年齢(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)の別により、解析結果に関与している可能性について検討した結果を以下に示す。いずれの因子についても、群間に統計学的有意差を認めず、背景因子の特徴が、試験の結論に影響を及ぼしていないことが確認された。

以下に解析結果を示す。

表 11.4.2.1.1 主要評価項目の背景因子別解析

CTD_T4 主要評価項目の背景因子別解析

		達成割合	95%信頼区間	Fisher's Exact test
性別	女性ドナーから男性レシピエントへの移植	77.8%(7/9)	50.6~100.0	p=1.000
	上記以外	71.4%(15/21)	52.1~90.8	
年齢	55歳以下	76.9%(10/13)	54.0~99.8	p=1.000
	56歳以上	70.6%(12/17)	48.9~92.2	
診断名	AML	84.6%(11/13)	65.0~100.0	p=0.473
	ALL	100.0%(1/1)	2.5~100.0	
	CML	75.0%(3/4)	32.6~100.0	
	MDS	58.3%(7/12)	30.4~86.2	
PS	0	76.9%(20/26)	60.7~93.1	p=0.284
	1	50.0%(2/4)	1.0~99.0	
	2	-(0/0)	-	
	3	-(0/0)	-	
	4	-(0/0)	-	
ABO	一致	64.3%(9/14)	39.2~89.4	p=0.417
	不一致	81.3%(13/16)	62.1~100.0	
Rh	一致	75.9%(22/29)	60.3~91.4	p=0.267
	不一致	0.0%(0/1)	0.0~97.5	

11.4.2.1.2 副次的評価項目に対する検討

11.4.2.1.2.1 移植後 180 日の生存率及び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

移植後 180 日の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)による差が見られるか評価した。生存率、無病生存率のいずれにおいても、55 歳以下と 56 歳以上の 2 群における統計学的有意差は認められなかった(順に P=0.7474, P=0.5626)。以下に解析結果を示す。

表 11.4.2.1.2.1a 年齢別生存率(移植後 180 日までの評価)

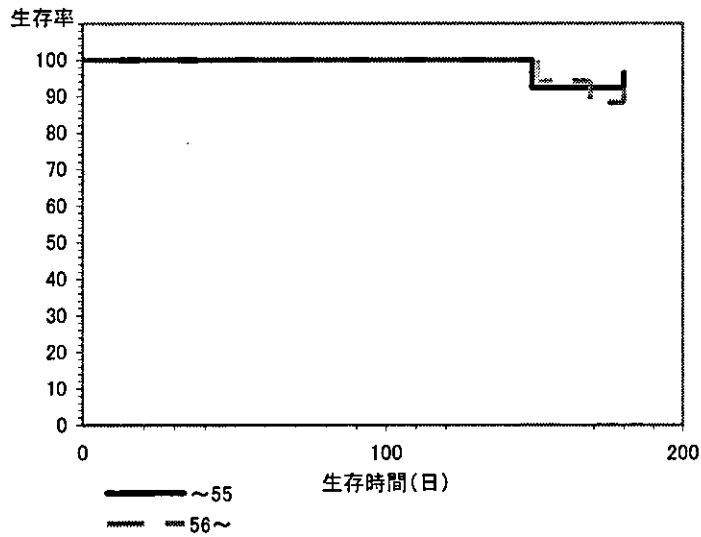
年齢	薬剤群	Day180 生存率	95%信頼区間%
全体		90.00%	79.26~100.00
55 歳以下	全体	92.31%	77.82~100.00
56 歳以上	全体	88.24%	72.92~100.00

表 11.4.2.1.2.1b 年齢別無病生存率(移植後 180 日までの評価)

年齢	薬剤群	Day180 無病生存率	95%信頼区間%
全体		73.33%	57.51~89.16
55 歳以下	全体	69.23%	44.14~94.32
56 歳以上	全体	76.47%	56.31~96.63

図 11.4.2.1.2.1c 年齢別生存時間曲線(移植後 180 日までの評価)

Day180の生存時間曲線

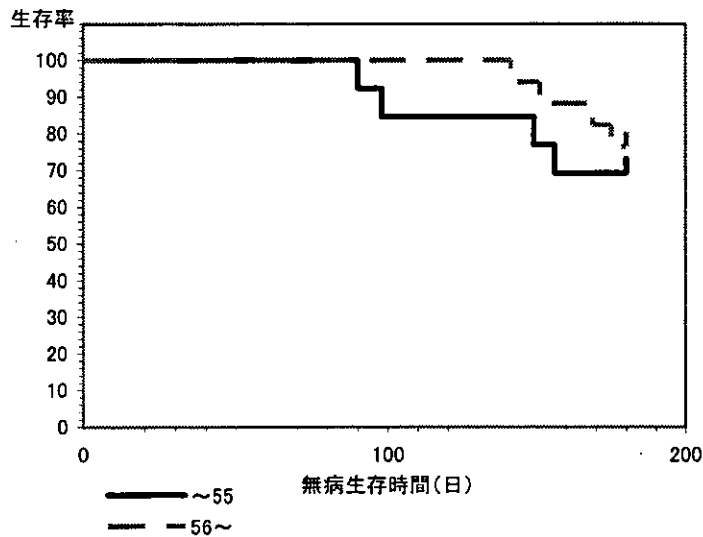


Log-Rank検定
X²乗統計量:0.1037
自由度:1
P値:0.7474

Wilcoxon検定
X²乗統計量:0.0794
自由度:1
P値:0.7781

図 11.4.2.1.2.1d 年齢別無病生存時間曲線(移植後 180 日までの評価)

Day180の無病生存曲線



Log-Rank検定
X²乗統計量:0.3352
自由度:1
P値:0.5626

Wilcoxon検定
X²乗統計量:0.4974
自由度:1
P値:0.4806

移植後 365 日の生存率及び移植後 180 日の無病生存率について、CD34 陽性細胞数の輸注量 ($\leq 5.0 \times 10^6/\text{kg}$ vs $> 5.0 \times 10^6/\text{kg}$)による差が見られるか評価した。輸注された細胞数の多少による無病生存率の差は認められなかった(順に $P=0.8063$, $P=0.8190$)。

以下に解析結果を示す。

表 11.4.2.1.2.1e CD34 陽性細胞数の輸注量別生存率(移植後 365 日までの評価)

輸注量	Day365 生存率	95%信頼区間%
$\leq 5 \times 10^6/\text{kg}$	80.95%	64.2~97.7
$> 5 \times 10^6/\text{kg}$	88.89%	68.4~100.0

表 11.4.2.1.2.1f CD34 陽性細胞数の輸注量別無病生存率(移植後 180 日までの評価)

輸注量	Day180 無病生存率	95%信頼区間%
$\leq 5 \times 10^6/\text{kg}$	80.95%	64.2~97.7
$> 5 \times 10^6/\text{kg}$	77.78%	50.6~100.0

図 11.4.2.1.2.1g CD34 陽性細胞数の輸注量別による生存率(移植後 365 日までの評価)

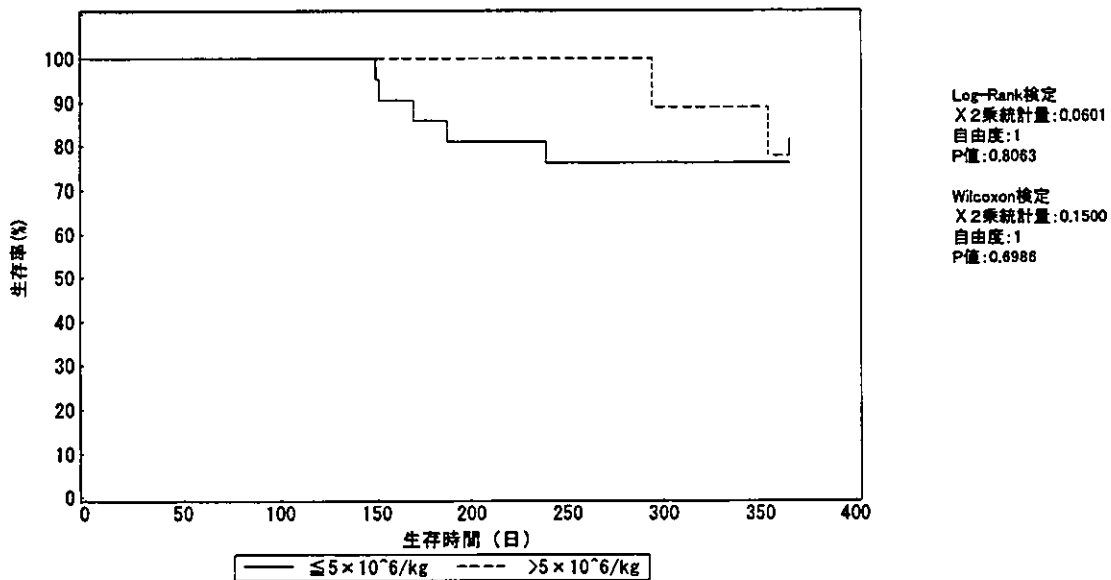
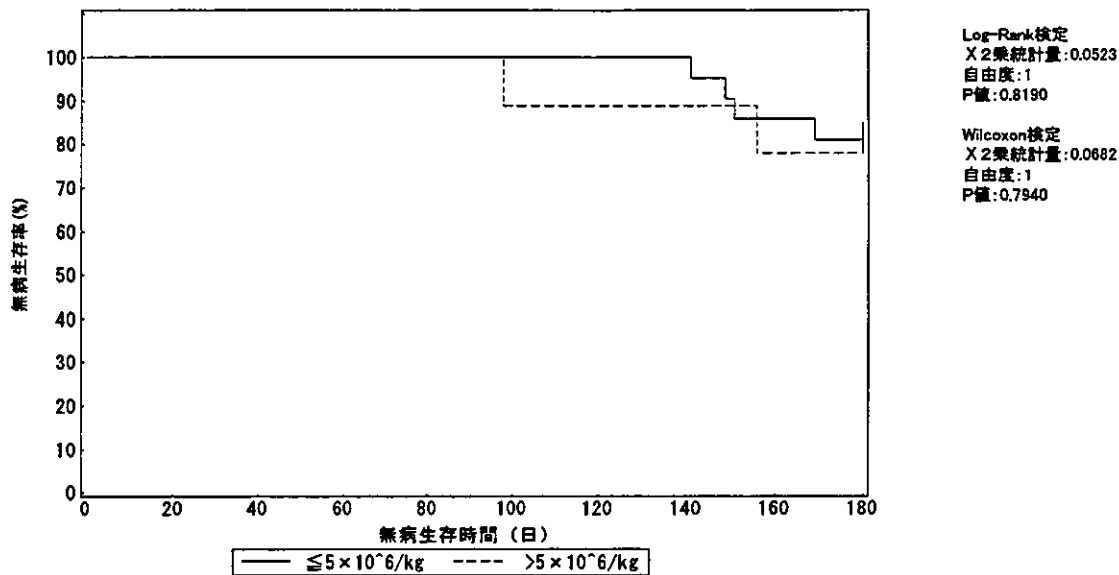


図 11.4.2.1.2.1h CD34 陽性細胞数の輸注量別による生存率(移植後 365 日までの評価)



11.4.2.1.2.2 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 及び多変量解析による検討

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)による差が見られるか評価した。

移植後 180 日までに再発した症例が、MDS の 3 例(少数例)に限られていたこと、早期の腫瘍の増悪が予測されない症例を対象疾患としていたこと(AML/ALL に関しては Standard risk のみ)としていたことから、抗腫瘍効果について、年齢別、疾患リスク別の検討について、統計学的有意差は認められなかった。以下に解析結果を示す。

表 11.4.2.1.2.2a 移植後 180 日の疾患別抗腫瘍効果に関する年齢別の検討

CTD_T6 Day180日における抗腫瘍効果(年齢別・群別)

	年齢	血液学的評価			細胞遺伝学的評価		
		効果「有」割合	95%信頼区間	Fisher検定	効果「有」割合	95%信頼区間	Fisher検定
	全体	100.0%(9/9)	66.4~100.0		100.0%(9/9)	66.4~100.0	
AML	55歳以下	100.0%(6/6)	54.1~100.0	P=-	100.0%(6/6)	54.1~100.0	P=-
	56歳以上	100.0%(3/3)	29.2~100.0		100.0%(3/3)	29.2~100.0	
	全体	100.0%(1/1)	2.5~100.0		100.0%(1/1)	2.5~100.0	
ALL	55歳以下	-(0/0)	-	P=-	-(0/0)	-	P=-
	56歳以上	100.0%(1/1)	2.5~100.0		100.0%(1/1)	2.5~100.0	
	全体	100.0%(3/3)	29.2~100.0		100.0%(3/3)	29.2~100.0	
CML	55歳以下	100.0%(1/1)	2.5~100.0	P=-	100.0%(1/1)	2.5~100.0	P=-
	56歳以上	100.0%(2/2)	15.8~100.0		100.0%(2/2)	15.8~100.0	
	全体	70.0%(7/10)	41.6~98.4		70.0%(7/10)	41.6~98.4	
MDS	55歳以下	60.0%(3/5)	17.1~100.0	P=1.000	60.0%(3/5)	17.1~100.0	P=1.000
	56歳以上	80.0%(4/5)	44.9~100.0		80.0%(4/5)	44.9~100.0	

表 11.4.2.1.2.2b 移植後 180 日の疾患別抗腫瘍効果に関する疾患リスク別の検討

CTD_T6 Day180日における抗腫瘍効果(リスク別・群別)

リスク		血液学的評価			細胞遺伝学的評価		
		効果「有」割合	95%信頼区間	Fisher検定	効果「有」割合	95%信頼区間	Fisher検定
全体		100.0%(9/9)	66.4~100.0		100.0%(9/9)	66.4~100.0	
AML	Standard	100.0%(6/6)	54.1~100.0	P=-	100.0%(6/6)	54.1~100.0	P=-
	High	100.0%(3/3)	29.2~100.0		100.0%(3/3)	29.2~100.0	
ALL	全体	100.0%(1/1)	2.5~100.0		100.0%(1/1)	2.5~100.0	
ALL	Standard	-(0/0)	-	P=-	-(0/0)	-	P=-
	High	100.0%(1/1)	2.5~100.0		100.0%(1/1)	2.5~100.0	
CML	全体	100.0%(3/3)	29.2~100.0		100.0%(3/3)	29.2~100.0	
CML	Standard	100.0%(1/1)	2.5~100.0	P=-	100.0%(1/1)	2.5~100.0	P=-
	High	100.0%(2/2)	15.8~100.0		100.0%(2/2)	15.8~100.0	
MDS	全体	70.0%(7/10)	41.6~98.4		70.0%(7/10)	41.6~98.4	
MDS	Standard	75.0%(3/4)	32.6~100.0	P=1.000	75.0%(3/4)	32.6~100.0	P=1.000
	High	66.7%(4/6)	28.9~100.0		66.7%(4/6)	28.9~100.0	

次に生存率及び無病生存率に関する多変量解析による検討結果を示す。

年齢、性別の不一致、疾患リスク、grade II以上の急性GVHDの有無、慢性GVHDの有無、day100での完全キメラ達成の有無の各変数ごとの生存率及び無病生存率に対する影響について、Cox回帰を用いて検討した。

生存率について、慢性GVHDが出現した場合、生存率の悪化に影響している傾向が見られた。以下に解析結果を示す。

11.4.2.1.2.2c 生存率についての多変量解析

OASについての多変量解析
Cox回帰分析

変数	パラメータ推定値	自由度	標準誤差	X ² 乗値	P値	ハザード比	ハザード比 95%信頼区間
年齢(1:55歳以下、2:56歳以上)	-0.5053	1	1.1471	0.19	0.660	0.603	0.064~5.714
性別(1:女性ドナーから男性ドナーへの移植、2:それ以外)	-0.3418	1	1.0039	0.12	0.733	0.710	0.099~5.082
disease risk(1:Low risk、2:High risk)	0.0560	1	1.1137	0.00	0.980	1.058	0.119~9.382
急性GVHD(0:Grade2未満、1:Grade2以上)	-0.9986	1	1.0930	0.83	0.361	0.368	0.043~3.138
慢性GVHD(1:なし、2:あり)	-2.3918	1	1.2430	3.70	0.054	0.091	0.008~1.045
day100でのキメラ達成(1:なし、2:あり)	0.7367	1	1.3016	0.32	0.571	2.089	0.163~26.782

無病生存率について、無病生存率に関与している変数は認めなかった。以下に解析結果を示す。

11.4.2.1.2.2d 無病生存率についての多変量解析

DFSについての多変量解析

Cox 回帰分析

変量	パラメータ推定値	自由度	標準誤差	X2乗値	P値	ハザード比	ハザード比 95%信頼区間
年齢(1:55歳以下、2:56歳以上)	-0.6154	1	0.8634	0.51	0.476	0.540	0.100~2.935
性別(1:女性ドナーから男性ドナーへの移植、2:それ以外)	0.0868	1	0.7405	0.01	0.907	1.091	0.255~4.656
disease risk(1:Low risk、2:High risk)	0.6421	1	0.9052	0.50	0.478	1.901	0.322~11.205
急性 GVHD(0:Grade2未満、1:Grade2以上)	-0.2270	1	0.7444	0.09	0.760	0.797	0.185~3.428
慢性 GVHD(1:なし、2:あり)	-0.7943	1	0.8737	0.83	0.363	0.452	0.082~2.505
day100でのキメラ達成(1:なし、2:あり)	0.4512	1	0.8524	0.28	0.597	1.570	0.295~8.346

11.4.2.1.2.3 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

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(<=5.0x10⁶/kg vs >5.0x10⁶/kg)により差が見られるか評価した。

年齢別の検討において、前処置関連毒性の発現率、発現部位、重篤度に差は認められなかった。以下に解析結果を示す。

表 11.4.2.1.2.3a 前処置毒性の年齢別の検討

	~55					56~				
	Grade0	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade0	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
心毒性	13(100.0%)					16(94.1%)	1(5.9%)			
膀胱毒性	12(92.3%)		1(7.7%)			17(100.0%)				
腎毒性	10(76.9%)	3(23.1%)				14(82.4%)	2(11.8%)	1(5.9%)		
肺毒性	12(92.3%)	1(7.7%)				16(94.1%)	1(5.9%)			
肝毒性	8(61.5%)	5(38.5%)				14(82.4%)	3(17.6%)			
中枢神経毒性	12(92.3%)	1(7.7%)				17(100.0%)				
口腔粘膜毒性	5(38.5%)	3(23.1%)	5(38.5%)			8(47.1%)	6(35.3%)	3(17.6%)		
消化管毒性	11(84.6%)	1(7.7%)	1(7.7%)			14(82.4%)	3(17.6%)			

	2Sample Wilcoxon 検定	
	統計量	P値
心毒性	195	p=0.420
膀胱毒性	210	p=0.282
腎毒性	206	p=0.810
肺毒性	203.5	p=0.885
肝毒性	224.5	p=0.219
中枢神経毒性	210	p=0.282
口腔粘膜毒性	221.5	p=0.383
消化管毒性	200.5	p=0.974

疾患別の検討において、前処置関連毒性の発現率、発現部位、重篤度に差は認められなかった。以下に解析結果を示す。

表 11.4.2.1.2.3b 前処置毒性の疾患別の検討

	AML					ALL				
	Grade0	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade0	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
心毒性	12(92.3%)	1(7.7%)				1(100.0%)				
膀胱毒性	13(100.0%)					1(100.0%)				
腎毒性	9(69.2%)	3(23.1%)	1(7.7%)			1(100.0%)				
肺毒性	12(92.3%)	1(7.7%)				1(100.0%)				
肝毒性	11(84.6%)	2(15.4%)				1(100.0%)				
中枢神経毒性	13(100.0%)					1(100.0%)				
口腔粘膜毒性	5(38.5%)	4(30.8%)	4(30.8%)			1(100.0%)				
消化管毒性	12(92.3%)		1(7.7%)				1(100.0%)			

	CML					MDS				
	Grade0	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade0	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
心毒性	4(100.0%)					12(100.0%)				
膀胱毒性	4(100.0%)					11(91.7%)		1(8.3%)		
腎毒性	4(100.0%)					10(83.3%)	2(16.7%)			
肺毒性	3(75.0%)	1(25.0%)				12(100.0%)				
肝毒性	3(75.0%)	1(25.0%)				7(58.3%)	5(41.7%)			
中枢神経毒性	4(100.0%)					11(91.7%)	1(8.3%)			
口腔粘膜毒性	1(25.0%)	3(75.0%)				6(50.0%)	2(16.7%)	4(33.3%)		
消化管毒性	3(75.0%)	1(25.0%)				10(83.3%)	2(16.7%)			

	Kruskal-Wallis 検定		
	統計量	自由度	P 値
心毒性	1.3	3	p=0.727
膀胱毒性	1.5	3	p=0.682
腎毒性	2.3	3	p=0.512
肺毒性	3.0	3	p=0.390
肝毒性	2.5	3	p=0.474
中枢神経毒性	1.5	3	p=0.682
口腔粘膜毒性	1.2	3	p=0.747
消化管毒性	5.2	3	p=0.161

CD34 陽性細胞数の輸注量別の検討において、前処置関連毒性の発現率、発現部位、重篤度に差は認められなかった。以下に解析結果を示す。

表 11.4.2.1.2.3c 前処置毒性の CD34 陽性細胞数の輸注量別の検討

	<5 × 10 ⁶ /kg					>5 × 10 ⁶ /kg				
	Grade0	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade0	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
心毒性	20(95.2%)	1(4.8%)				9(100.0%)				
膀胱毒性	21(100.0%)					8(88.9%)		1(11.1%)		
腎毒性	17(81.0%)	3(14.3%)	1(4.8%)			7(77.8%)	2(22.2%)			
肺毒性	20(95.2%)	1(4.8%)				8(88.9%)	1(11.1%)			
肝毒性	16(76.2%)	5(23.8%)				6(66.7%)	3(33.3%)			
中枢神経毒性	21(100.0%)					8(88.9%)	1(11.1%)			
口腔粘膜毒性	9(42.9%)	7(33.3%)	5(23.8%)			4(44.4%)	2(22.2%)	3(33.3%)		
消化管毒性	18(85.7%)	2(9.5%)	1(4.8%)			7(77.8%)	2(22.2%)			

	2Sample Wilcoxon 検定	
	統計量	P 値
心毒性	135.0	p=0.561
膀胱毒性	150.0	p=0.146
腎毒性	141.5	p=0.922
肺毒性	145.5	p=0.565
肝毒性	148.5	p=0.616
中枢神経毒性	150.0	p=0.146
口腔粘膜毒性	143.5	p=0.865
消化管毒性	146.0	p=0.675

11.4.2.1.2.4 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、及び多変量解析

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($\leq 5.0 \times 10^6/\text{kg}$ vs $> 5.0 \times 10^6/\text{kg}$)により差が見られるか評価した。

年齢別の検討において、急性 GVHD の発現率及び重症度に差は見られなかった($P=0.857$)。

以下に解析結果を示す。

表 11.4.2.1.2.4a 急性 GVHD の頻度・重症度に関する年齢別の検討

CTD_T15 急性GVHD発現頻度(年齢別)

年齢	合計	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	2-Sample Wilcoxon検定
55歳以下	11	4(36.4%)	6(54.5%)	1(9.1%)	0(0.0%)	統計量:197.0
56歳以上	12	1(8.3%)	9(75.0%)	2(16.7%)	0(0.0%)	p=0.857

疾患別の検討において、急性 GVHD の発現率及び重症度に差は認められなかった($P=0.301$)。以下に解析結果を示す。

表 11.4.2.1.2.4b 急性 GVHD の頻度・重症度に関する疾患別の検討

CTD_T16 急性GVHD発現頻度(疾患別)

疾患名	合計	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Kruskal-Wallis検定
AML	9	4(44.4%)	4(44.4%)	1(11.1%)	0(0.0%)	統計量:3.7
ALL	1	0(0.0%)	1(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	自由度:3
CML	2	0(0.0%)	1(50.0%)	1(50.0%)	0(0.0%)	p=0.301
MDS	11	1(9.1%)	9(81.8%)	1(9.1%)	0(0.0%)	

CD34 陽性細胞数の輸注量別の検討において、急性 GVHD の発現率に差は見られなかった($P=0.494$)。以下に解析結果を示す。

表 11.4.2.1.2.4c 急性 GVHD の頻度・重症度に関する CD34 陽性細胞数の輸注量別の検討

ADD05

副次評価項目 表 急性GVHDの頻度・重傷度

	合計	Grade0	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
$\leq 5 \times 10^6/\text{kg}$	21	6	4	8	3	0
$> 5 \times 10^6/\text{kg}$	9	1	1	7	0	0

2-Sample Wilcoxon検定

2-Sample Wilcoxon統計量: 154.0

P値: 0.494

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 回帰を用いて検討した結果、いずれの変数も影響していないことが示された。

以下に解析結果を示す。

表 11.4.2.1.2.4d 急性 GVHD についての多変量解析結果

Cox 回帰分析(急性 GVHD 0:Grade2 未満,1:Grade2 以上)

変数	パラメータ推定値	自由度	標準誤差	X2 乗値	P 値	ハザード比	ハザード比 95%信頼区間
年齢(1:55 歳以下、2:56 歳以上)	0.1331	1	0.5427	0.06	0.806	1.142	0.394~3.309
性別(1:女性ドナーから男性ドナーへの移植、2:それ以外)	-0.1361	1	0.5056	0.07	0.788	0.873	0.324~2.351
disease risk(1:Low risk、2:High risk)	0.4862	1	0.5427	0.80	0.370	1.626	0.561~4.711

同様に、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(有り vs 無し)の各変数が、慢性 GVHD の発現に影響しているかについて、Cox 回帰を用いて検討した結果を以下に示す。先行するも grade II 以上の急性 GVHD の発現が慢性 GVHD の発現に関与している傾向が見られた(P=0.023)が、そのほかの因子については、影響を及ぼしていないことが示された。以下に解析結果を示す。

表 11.4.2.1.4e 慢性 GVHD についての多変量解析

Cox 回帰分析(慢性 GVHD 1:なし、2:あり)

変数	パラメータ推定値	自由度	標準誤差	X2 乗値	P 値	ハザード比	ハザード比 95%信頼区間
年齢(1:55 歳以下、2:56 歳以上)	0.0174	1	0.5049	0.00	0.972	1.018	0.378~2.737
性別(1:女性ドナーから男性ドナーへの移植、2:それ以外)	-0.0540	1	0.4796	0.01	0.910	0.947	0.370~2.426
disease risk(1:Low risk、2:High risk)	-0.1736	1	0.5200	0.11	0.738	0.841	0.303~2.329
急性 GVHD(0:Grade2 未満、1:Grade2 以上)	-1.2099	1	0.5311	5.19	0.023	0.298	0.105~0.844

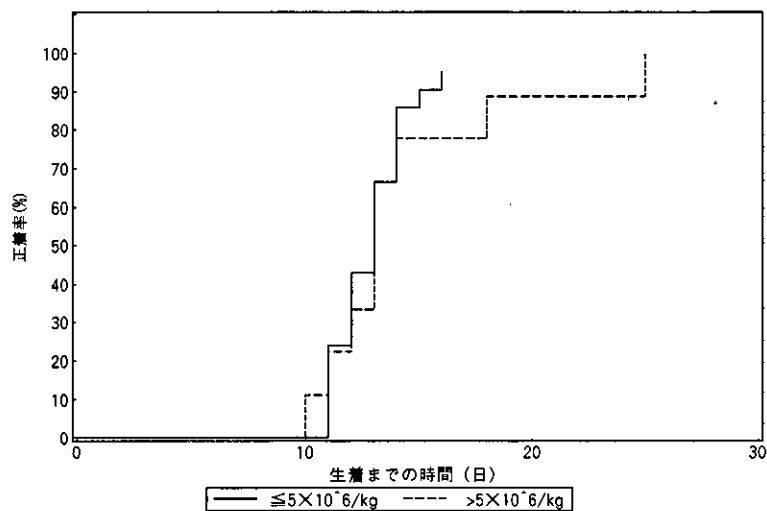
11.4.2.1.2.5 造血回復までの期間、完全キメラ達成までの期間、ならびに移植後 100 日、120 日、180 日における完全キメラ達成率に関する CD34 陽性細胞数の輸注量別の検討

造血回復までの期間、及び day90、day120、day180 の各時点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 $> 5.0 \times 10^6/\text{kg}$)により差が見られるか評価した。

CD34 陽性細胞数の輸注量別の検討において、好中球数(500/ μL 以上)、血小板数(20,000/ μL 以上)、血小板数(50,000/ μL 以上)、白血球数(1000/ μL 以上)の各項目について造血回復までの期間に差は認められなかった(順に、P=0.7419、P=0.6161、P=0.1373、P=0.3569)。以下に解析結果を示す。

図 11.4.2.1.2.5a 造血回復までの期間(好中球数)に関する CD34 陽性細胞数の輸注量別の検討

全体の造血回復までの生着時間(好中球)
 解析対象:FAS採用例

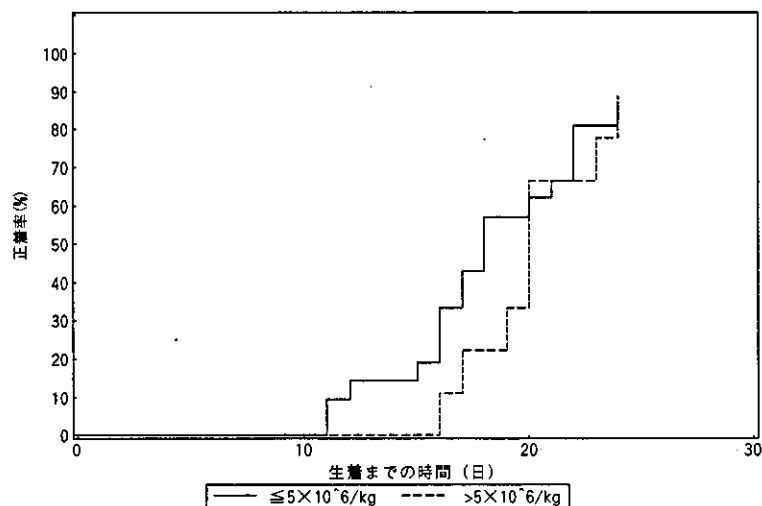


Log-Rank検定
 X²乗統計量:0.1084
 自由度:1
 P値:0.7419

Wilcoxon検定
 X²乗統計量:0.0642
 自由度:1
 P値:0.8000

図 11.4.2.1.2.5b 造血回復までの期間(血小板数:20,000/μL 以上)に関する CD34 陽性細胞数の輸注量別の検討

全体の造血回復までの生着時間(血小板20,000/μL)
 解析対象:FAS採用例

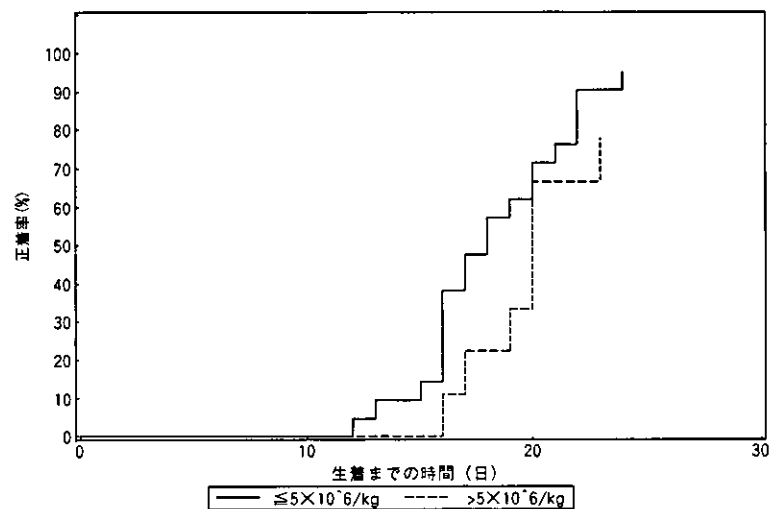


Log-Rank検定
 X²乗統計量:0.2513
 自由度:1
 P値:0.6161

Wilcoxon検定
 X²乗統計量:0.9666
 自由度:1
 P値:0.3255

図 11.4.2.1.2.5c 造血回復までの期間(血小板数:50,000/ μ L 以上)に関する CD34 陽性細胞数の輸注量別の検討

全体の造血回復までの生存時間(血小板50,000/ μ L)
 解析対象:FAS採用例

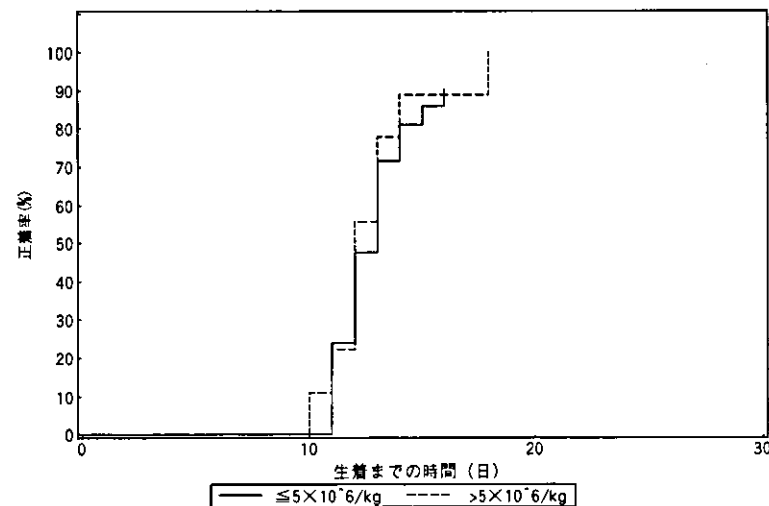


Log-Rank検定
 X²乗統計量:2.2077
 自由度:1
 P値:0.1373

Wilcoxon検定
 X²乗統計量:2.2729
 自由度:1
 P値:0.1317

図 11.4.2.1.2.5d 造血回復までの期間(白血球数)に関する CD34 陽性細胞数の輸注量別の検討

全体の造血回復までの生存時間(白血球数)
 解析対象:FAS採用例



Log-Rank検定
 X²乗統計量:0.3569
 自由度:1
 P値:0.5503

Wilcoxon検定
 X²乗統計量:0.1963
 自由度:1
 P値:0.6577

表 11.4.2.1.2.5e 造血回復までの期間に関する CD34 陽性細胞数の輸注量別の検討

副次評価項目 造血回復までの時間(生着までの日数)
解析対象:FAS採用例

項目	輸注量	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	$\leq 5 \times 10^6/\text{kg}$	20	1	12.75	1.45	13.00	11.0	16.0
	$> 5 \times 10^6/\text{kg}$	9	0	14.33	4.58	13.00	10.0	25.0
血小板数20,000/ μl	$\leq 5 \times 10^6/\text{kg}$	18	3	17.56	3.84	17.50	11.0	24.0
	$> 5 \times 10^6/\text{kg}$	8	1	19.88	2.70	20.00	16.0	24.0
血小板数50,000/ μl	$\leq 5 \times 10^6/\text{kg}$	20	1	18.00	3.20	17.50	12.0	24.0
	$> 5 \times 10^6/\text{kg}$	7	2	19.29	2.29	20.00	16.0	23.0
白血球数	$\leq 5 \times 10^6/\text{kg}$	19	2	12.58	1.43	12.00	11.0	16.0
	$> 5 \times 10^6/\text{kg}$	9	0	12.78	2.28	12.00	10.0	18.0

CD34 陽性細胞数の輸注量別の検討において、移植後 90 日、120 日、180 日の各時点における完全キメラ達成率に差は認めなかった(順に $P=0.374$, $P=1.000$, $P=0.520$)。以下に解析結果を示す。

表 11.4.2.1.2.5f 移植後 90 日における CD34 陽性細胞数の輸注量別完全キメラ達成率

ADD04

副次評価項目完全キメラ達成率<day90>(キメラの検査結果なしで生存例は除外/死亡例)
解析対象:FAS採用例

輸注量	完全キメラ達成率	95%信頼区間	Fisher検定
$\leq 5 \times 10^6/\text{kg}$	66.7%(14/21)	43.0~85.4	$p=0.374$
$> 5 \times 10^6/\text{kg}$	88.9%(8/9)	51.8~99.7	

表 11.4.2.1.2.5g 移植後 120 日における CD34 陽性細胞数の輸注量別完全キメラ達成率

ADD04

副次評価項目完全キメラ達成率<day120>(キメラの検査結果なしで生存例は除外/死亡例を除く)
解析対象:FAS採用例

輸注量	完全キメラ達成率	95%信頼区間	Fisher検定
$\leq 5 \times 10^6/\text{kg}$	78.9%(15/19)	54.4~93.9	$p=1.000$
$> 5 \times 10^6/\text{kg}$	88.9%(8/9)	51.8~99.7	

表 11.4.2.1.2.5h 移植後 180 日における CD34 陽性細胞数の輸注量別完全キメラ達成率

ADD04

副次評価項目完全キメラ達成率<day180>(キメラの検査結果なしで生存例は除外/死亡例を除く)
解析対象:FAS採用例

輸注量	完全キメラ達成率	95%信頼区間	Fisher検定
$\leq 5 \times 10^6/\text{kg}$	87.5%(14/16)	61.7~98.4	$p=0.520$
$> 5 \times 10^6/\text{kg}$	100.0%(9/9)	66.4~100.0	

11.4.2.1.2.6 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検討

全 30 症例に関して、試験実施計画書の規定どおりに CsA を減量したか否か、完全キメラ達成の有無及びキメリズム解析結果の推移、急性・慢性 GVHD の発現状況、再発の有無、及び最終転帰について以下に示す。

表 11.4.2.1.5a 免疫抑制剤の減量と臨床経過の一覧

登録番号	CsA 減量の有無	完全キメラ達成日	GVHD 発現有無・最悪 grade	day180 までの再発有無(再発確認日)	転帰(転帰確認日)
R-002	無	day90 で到達せず、以降不明	aGVHD: d43, grade 2 cGVHD: (-)	無	生存 (day180)
R-003	有	day122	aGVHD: d98, grade 2 cGVHD: d123, extensive	無	生存 [†] (day360)
R-004	有	day91	aGVHD: (-) cGVHD: d126, extensive	無	生存 (day365)
R-005	有	day65	aGVHD: d51, grade 2 cGVHD: (-)	無	死亡 (day169)
R-006	有	day94	aGVHD: (-) cGVHD: d126, extensive	無	生存 (day365)
R-008	有	day90	aGVHD: d87, grade 2 cGVHD: d177, extensive	無	生存 (day363)
R-009	有	day63	aGVHD: d70, grade 2 cGVHD: d217, extensive	無	死亡 (day354)
R-011	無	day26	aGVHD: d18 grade 3 cGVHD: (-)	無	生存 (day180)
R-012	有	day60	aGVHD: (-) cGVHD: (-)	無	生存 (day180)
R-013	有	day93	aGVHD: d87, grade 2 cGVHD: d182, extensive	無	生存 [†] (day366)
R-014	有	day90	aGVHD: d90, grade 2 cGVHD: d130, extensive	無	生存 (day360)
R-015	有	到達せず	aGVHD: d86, grade 3 cGVHD: d123, extensive	無	生存 (day356)
R-016	有	day58	aGVHD: d100, grade1 cGVHD: d121, extensive	無	生存 [†] (day345)
R-017	有	day87	aGVHD: d46, grade 2 cGVHD: d122, limited	無	死亡 (day187)
R-019	無	day58	aGVHD: d32, grade 3 cGVHD: (-)	無	生存 (day359)
R-020	有	day117	aGVHD: (-) cGVHD: d117, limited	無	生存 (day360)
R-021	有	ay117	aGVHD: (-) cGVHD: (-)	無	死亡 (day149)
R-022	有	day92	aGVHD: d85, grade 2 cGVHD: d197, extensive	無	生存 (day365)
R-023	有	day27	aGVHD: d92, grade 1 cGVHD: d124, limited	無	生存 (day358)

R-024	有	day58	aGVHD: d70, grade 2 cGVHD: (-)	無	生存 (day368)
R-026	有	到達せず	aGVHD: d84, grade 2 cGVHD: d119, extensive	無	生存 ^{*1} (day364)
R-027	有	day90	aGVHD: d74, grade 2 cGVHD: d120, extensive	有 (day 98)	死亡 (day306)
R-028	有	day90	aGVHD: (-) cGVHD: d118, extensive	無	死亡 (day151)
R-029	有	day89	aGVHD: d96, grade 2 cGVHD: d201, extensive	無	生存 (day364)
R-030	有	day88	aGVHD: d42, grade 2 cGVHD: d184, extensive	有 (day 156)	生存 ^{*1} (day365)
R-031	有	day90	aGVHD: d76, grade 1 cGVHD: d118, extensive	有 (day 141)	生存 (day239) ^{*1}
R-034	有	day119	aGVHD: (-) cGVHD: d119, extensive	無	生存 (day182)
R-037	有	day64	aGVHD: d50, grade 2 cGVHD: d120, extensive	無	生存 (day183)
R-038	有	day90	aGVHD: d70, grade 1 cGVHD: (-)	無	生存 (day180)
R-039	有	day64	aGVHD: d57, grade 1 cGVHD: (-)	無	生存 (day181)

*1: R-003, R-013, R-016, R-026, R-030, R-031: 左記 6 症例について、データ固定以降に 1 年以降の死亡報告を受けた。

注: 表中の aGVHD=急性 GVHD, cGVHD=慢性 GVHD を示す。

(1) 免疫抑制剤の減量と急性 GVHD の頻度・重症度に関する検討

試験実施計画書に記載されていた通りの免疫抑制剤の早期減量が出来なかった 3 例(R-002, R-011, R-019)は、いずれも grade II 以上の急性 GVHD の出現を移植後 28 日前後で認めていたことが減量できなかった理由であった。残る 26 例は試験実施計画書の規定どおりに CsA の減量を行っていた。26 症例について、CsA の減量中、移植後 100 日以内に急性 GVHD を認めなかった症例は 7 症例(R-004, R-006, R-012, R-020, R-021, R-028, R-034)であり、残る 20 症例はいずれも CsA 減量中に急性 GVHD を認め、うち 15 例が grade 2 以上となり、うち 1 例が grade 3 以上に重症化した。CsA 減量に伴う免疫学的機序が引き金となり、急性 GVHD を引き起こした可能性が示された。

(2) キメラの推移と GVHD に関する検討

完全キメラの定義(ドナー由来細胞が 90%以上)を満たす以前に、急性 GVHD を認めた症例は、全 30 例中 17 例(57%)であった。本試験において、完全キメラの定義を満たす以前に急性 GVHD を発現した症例が 60%弱存在したという事実は多いように見えるが、実際には GVHD については毎日臨床経過を観察できることに対し、キメラについては、一定の頻度以上の検査を通常行わないという事情があること、また day90 の時点で完全キメラに到達しなかった 8 例も含め、いずれもドナー優位(78%以上)のキメラ率を呈していたことなどから、完全キメラの定義を満たしていない場合でも、ドナー由来の細胞が優位に存在する場合には、ドナー細胞に由来する免疫学的な作用機序がこうじ、GVHD などの合併症を誘発する可能