

性があることが示唆された。

(3) 再発と GVHD, キメリズムに関する検討

本試験に登録された 30 例のうち、再発した 3 症例に関する詳細な経過を記載する。

R-027:本症例は、day90 の抗腫瘍効果判定時に非寛解であった。非寛解を確認する以前に、grade II 以上の急性 GVHD が認められており、day120より extensive type の慢性 GVHD も認められたが、day180 時点の抗腫瘍効果判定においても、非寛解状態が継続していた。

R-030:本症例は day42 より grade II の急性 GVHD が認められたため、CsA の減量を行わなかった症例であるが、急性 GVHD は day78 に消失した。day90 で完全キメラとなり、同時期の抗腫瘍効果では完全寛解を確認していた。本症例は、day156 に再発した後、day186, day238 に抗腫瘍効果を目的とした DLI が 2 回施行され、同時期より extensive type の慢性 GVHD を認めた。その後 day253 に寛解を確認し、移植後 1 年経過した時点で無再発のまま生存している。

R-031:本症例は、day76 より grade 1 の急性 GVHD が認められ、day97 まで持続していた。急性 GVHD 発現中の day90 のキメリズム検査と抗腫瘍効果判定により、完全キメラ達成と完全寛解を確認した。その後 day118 より day149 まで extensive type の慢性 GVHD が確認されたが、慢性 GVHD 発現中の day141 の時点で再発した。

本試験で再発した 3 症例は全例で再発以前の急性 GVHD の既往を認めており、急性 GVHD 発症に伴う GVL 効果など、GVHD と再発との間に因果関係を見出すことは出来なかった。但し、R-030 については、DLI 後の慢性 GVHD の後再度、寛解導入に成功していた。GVHD に伴う GVL 効果の存在について、明らかな因果関係は見出せなかった。

(4) 主要評価項目(day100での生存かつ day90における完全キメラの達成)と最終転帰に関する検討

データ固定時に本試験に参加した 30 例中死亡の報告を受けていた症例は 6 症例であった。その後、2005 年 3 月末までに J-CRSU データセンターでは、day180 以降、原疾患の再発に対する後治療目的で試験中止となった 6 症例(R-003, R-013, R-016, R-026, R-030, R-031)について、死亡の報告を受けた。死因は原疾患の再発によるもの 3 例、移植後合併症によるもの 3 例であった。

これまでに死亡が確認されている 12 症例中、主要評価項目の失敗が確認されている症例は 3 症例であり、内訳は R-003:day120 のキメリズム解析において完全キメラに到達した症例、R-021:混合キメラに対して DLI を受けた症例、R-026:day120, day180 のいずれにおいてもドナー優位の混合キメラを認めた症例であった。

死亡直前のキメリズム検査結果について考察する。死亡 12 例中 3 例は死亡により day180 でのキメリズム検査が実施できていないが、いずれも直近の day120 におけるキメリズム検査では完全キメラを維持していた。残る 9 例中、1 年以内に死亡が確認された 3 例については、いずれも day180 時点でのキメリズム検査で完全キメラを維持していた。混合キメラにより懸念される病態は、拒絶や再発である。死亡例 12 例中、

原疾患の再発による死亡は5例であり、そのうち移植後180日以内に死亡した症例は2例であった。いずれも早期に完全キメラに到達し、以後安定した完全キメラを保っていた。移植後1年以降に死亡した残る3症例についても、少なくとも移植後180日までに安定した完全キメラの状態を保っていた。

移植後100日で主要評価項目について失敗が確認された症例は8例であった。このうち1例は、混合キメラに対する移植片拒絶防止目的のDLIを受けた後day149に死亡しているが、残る7例中2例は少なくとも180日付近までの生存が確認されており、5例は少なくとも1年付近までの生存が確認されている。症例数が少ないものの、主要評価項目の不成功が、必ずしも長期生存に結びつかないということではないことが示された。

以上、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、各評価項目の結論への影響を検討したが、各変数が試験の結論に影響を及ぼしていないことが確認され、結果の頑健性が証明された。

主要評価項目の妥当性について考察する。死亡例の死因からも分かるように、造血幹細胞移植の成否には、今回主要評価項目として設定した早期の安全性以外にも、これまでに報告されている患者背景因子やGVHDや感染症などの移植関連合併症など、様々な予後因子と評される要素が影響している可能性が再確認された。主要評価項目の不成功例は長期生存に結びつかない可能性があるという試験開始当初の仮説は、本試験の結果からは立証できず、唯一慢性GVHDの発症例が生存の悪化に影響している傾向が見られるにとどまった。症例数が少なく、本試験の結果だけから、今回の主要評価項目の設定の適否について判断することは出来ないが、本試験の総合的な結論は、主要評価項目の達成割合のみならず、個々の症例を吟味し、GVHDを含める移植特有の合併症の長期的最終転帰を十分に観察した上で、慎重に行う必要があると思われた。

また、今後、造血幹細胞移植療法を評価するための類似の試験を計画する場合は、GVHDの評価方法など評価項目の設定を行うにあたり、熟慮を要すべきであるということも明らかになった。

11.4.2.2 脱落または欠損値の取り扱い

本試験において、脱落率・欠損値に影響を及ぼす可能性のある因子として、治験期間の長さ、疾患の性質、試験薬剤の有効性及び毒性並びに治療と関連しない他の因子(偶発的な事故、患者の同意撤回など)が含まれる。

本試験における移植後短期観察期間の脱落は存在しなかった。特に主要評価項目(day100における生存性とday90時点でのキメリズム解析結果)については、全30例について適切に評価されており、問題とはならなかった。

day180でのキメリズム解析検査が未実施であった症例は5例いたが、このうち3例はday180以内の死亡による脱落が未検査の原因であった。残る2例については生存していたが検査未実施の症例であっ

た。いずれも day90 の時点で完全キメラに到達しており、day180 まで完全寛解を維持していたため、レシピエント細胞の比率が上昇している可能性が極めて少ないと予測されたこと、及び、本試験開始当初に登録された症例であり、当時のプロトコールに明記されていなかったことなどが原因として考えられた。

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論文では、多くの場合、生存し、かつ検査を実施した症例のみを対象としてキメリズム解析の結果が評価されていることが多い。この理由としては、移植後の観察期間中、完全キメラに到達した後、特に病態が安定している場合などは、外来通院間隔が拡大し、頻回なキメリズム検査のフォローアップが困難になること、及び造血幹細胞移植が特殊な治療法であることから、当該試験実施施設以外の医療機関から、試験へ参加するために当該試験実施医療機関に紹介され、転院してきたケースもあり、その場合、移植後フォローアップが、紹介元の医療機関に返されて行われることが多いために適切な時期の評価が困難になる場合があること、などが挙げられる。完全キメラに到達した後に、病態の悪化が疑われるケースでは、キメリズム検査も含めた病態把握のための各種評価が行われることが多いことから、反対に検査未実施の症例について特に再発率が高くないという条件の下で、これらの症例を省いた解析結果を評価することは結果にバイアスを導く原因にはならないと考えられた。

しかし、本試験ではより客観的な解釈を行うために、主要評価項目について脱落・欠損の影響を考慮し

- (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。

の3つの解析を行い、いずれの結果も同等であることを確認した。

以上より、主要な結論は脱落欠測の取り扱い方法によらず同等であること(頑健性)が示された。

11.4.2.3 中間レビュー及びデータモニタリング

9.1.4 中間レビューに前述したように、本試験開始当初は中間レビューを行うことを予定していなかった。その後、ミニ移植を取り巻く国内外の知見が明らかとなってきたため、本研究における目標症例数 60 例の半数例である 30 例に対し、移植後 100 日までの中間成績に関する医学的安全性の確認を行う目的で、中間レビューの導入が決定した。中間レビュー導入に際しては、その必要性に関して、科学的根拠と患者の安全性に関する考察を加えた上で、倫理的配慮に基づく適切な手段を経て行われた。

本報告書は中間解析結果をまとめたものであり、本文中に群間比較を除く全ての評価内容について記載した。中間レビューを行ったことにより懸念される事項は、蓄積中のデータを解析することにより、偏りの発生や第一種の過誤の増加が起こり得ることである。中間レビュー時の解析について、探索的解析を除き、検定は行わず、また、最終解析で予定されている GVHD 予防方法に関する群間比較も行わなかったことにより、 α の消費は防止できたと考える。

探索的解析については、原則的に統計学的有意水準を $P=0.01$ として、個々の評価について、注意深く解析結果を読み、医学的背景と併せて考察したため、多重性に伴う問題は最低限度に抑えられたと考える。

中間レビューのためのデータ固定に先立ち、データの質確保を目的として、データモニタリング委員会による原資料と症例報告書の照合作業を含めた施設訪問モニタリングが行われた。モニタリングの方法は、事前に作成された手順書やマニュアルに従い、モニタリング方法に関する問題は生じなかった。モニタリングの方法及び内容については、9.6.1 データの品質管理、9.6.2 データの品質保証 の項に前述した。モニタリングのための手順書やマニュアル、モニタリンググループ内での議事内容については 16.1.1.11.4 品質保証の方法-3 に添付した。

11.4.2.4 多施設共同試験

本試験は多施設共同試験として実施した。下表に示すように、国立がんセンター中央病院において過半数の症例が登録されており、それ以外の施設では、1,2 症例の登録に留まっていた。施設ごとに意味のある解析を行うに足る十分な症例数が存在せず、治療と施設間の交互作用項の存在、施設間の極端な移植成績の差異の有無を検討することは適切とは考え難かったため、施設別の検討は行わなかった。以下に試験実施医療機関別の登録症例数を示す。

表 11.4.2.4a 試験実施医療機関別の登録症例数

医療機関名	合計
国立がんセンター中央病院	19
虎ノ門病院	2
今村病院分院	2
愛媛県立中央病院	1
関西医科大学付属病院	1
金沢大学医学部付属病院	2
石川県立中央病院	1
大阪市立大学医学部附属病院	1
富山県立中央病院	1

11.4.2.5 多重比較・多重性

本試験においては、有効性に関する主要評価項目について 3 種類の検討を行ったが、いずれも有意性検定は採用しなかった。また、GVHD 予防法による無作為割り付けを行っているが、本中間レビューの目的から、群間比較は行わなかった。

有効性に関する副次的評価項目、及び安全性評価項目について、11.4.2.1 に示す各種共変量による調整を検討する為、有意性検定を複数回行った。これらはいずれも探索的な解析に位置づけられるため、多重性の調整は行わなかった。但し、得られた有意水準(P 値)について、多重比較、多重性の問題を考慮し、0.01 以下を統計学的有意水準とし、これに医学的見地からの考察を併せ、慎重に解釈に用いた。

11.4.2.6 患者の「有効性評価の部分集団」の使用

本試験における解析対象集団の選定については、11.1 解析したデータセットに前述した。

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 から除外する方針とした。

主要評価項目について、解析に対する患者集団の FAS, PPS の選択方法により、試験の主要な結論が変わらないか評価するため、以下の解析を行った。

(解析対象集団 PPS による検討)

<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%CI 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 21 例/29 例、72.4% (95%CI; 52.8-87.3%)であった。

以下に解析結果を示す。

表 11.4.1.1.2g 主要評価項目の副次的解析(PPS):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	72.4%(21/29)	52.8~87.3

表 11.4.1.1.2h 主要評価項目の副次的解析(PPS):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	72.4%(21/29)	52.8~87.3

表 11.4.1.1.2i 主要評価項目の副次的解析(PPS):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	72.4%(21/29)	52.8~87.3

<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数、割合、及び 95%CI 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、共に 22 例/27 例、81.5% (95%CI; 61.9-93.7%)であった。
- (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 22 例/29 例、75.9% (95%CI; 56.5-89.7%)であった。

以下に解析結果を示す。

表 11.4.1.1.2j 主要評価項目の副次的解析(PPS):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	81.5%(22/27)	61.9~93.7

表 11.4.1.1.2k 主要評価項目の副次的解析(PPS):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	81.5%(22/27)	61.9~93.7

表 11.4.1.1.2l 主要評価項目の副次的解析(PPS):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	75.9%(22/29)	56.5~89.7

<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 \pm 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数、割合、及び 95%CI 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、
22 例/27 例、81.5% (95%CI; 61.9-93.7%)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、
22 例/24 例、91.7% (95%CI; 73.0-99.0%)であった。
- (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
22 例/29 例、75.9% (95%CI; 56.5-89.7%)であった。

以下に解析結果を示す。

表 11.4.1.1.2m 主要評価項目の副次的解析(PPS):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	81.5%(22/27)	61.9~93.7

表 11.4.1.1.2n 主要評価項目の副次的解析(PPS):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	91.7%(22/24)	73.0~99.0

表 11.4.1.1.2o 主要評価項目の副次的解析(PPS):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	75.9%(22/29)	56.5~89.7

11.4.3 個別反応データの作表

症例一覧、有効性の結果、安全性の結果について以下に示す。

表 11.4.3b 有効性の結果

CaseID	登録番号	本登録 適格性	治療法群	性別	年齢	診断名	分類	病期	生着		完全キメラ 達成日	抗腫瘍効果(血液学的評価)			抗腫瘍効果(分子生物学的評価)			再発の有無	再発 再発日	最終観察日	最終観察日	死因
									好中球500	血小板20000		day90	day180	day90	day180	day180						
1	002-C	適格	CSP単独群	男	60	MDS	RA		11日	16日	到達せず	完全寛解	未施行	day180	day90	day180	無	91日	180日*	生存		死亡
2	003-M	適格	MTX併用群	男	61	MDS	RAEB		14日	24日	122日	完全寛解	完全寛解	day180	day90	day180	無	179日	360日	生存		
3	004-M	適格	MTX併用群	男	67	AML	M4	第2寛解期	16日	18日	91日	完全寛解	完全寛解	day180	day90	day180	無	198日	365日	生存		
4	005-C	適格	CSP単独群	男	60	AML	M2	第2寛解期	11日	16日	65日	完全寛解	死亡のため詳細できず	day180	day90	day180	無	93日	169日	死亡		合併症の悪化
5	006-M	適格	MTX併用群	男	63	CML		第1寛解期	13日	<20000到達せず	94日	完全寛解	完全寛解	day180	day90	day180	無	183日	365日	生存		
8	007-X	不適格		男	61	AML	M7	第1寛解期				完全寛解	完全寛解	day180	day90	day180	無	177日	363日	生存		
6	008-M	適格	MTX併用群	男	54	MDS	RAEB		13日	20日	90日	完全寛解	完全寛解	day180	day90	day180	無	177日	363日	生存		
7	009-C	適格	CSP単独群	男	52	AML	M2	第1寛解期	10日	19日	63日	完全寛解	完全寛解	day180	day90	day180	無	175日	354日	死亡		GVHD
9	010-X	不適格		男	66	MDS	RAEB					完全寛解	完全寛解	day180	day90	day180	無					
10	011-M	適格	MTX併用群	男	61	AML	M1	第1寛解期	15日	24日	26日	完全寛解	未施行	day180	day90	day180	無	89日	180日*	生存		
14	012-C	適格	CSP単独群	女	58	CML		第1寛解期	<500到達せず	<20000到達せず	60日	完全寛解	未施行	day180	day90	day180	無	180日	180日	生存		
11	013-C	適格	CSP単独群	女	64	ALL	L2	第1寛解期	11日	16日	93日	完全寛解	完全寛解	day180	day90	day180	無	177日	366日	生存		
12	013-C	適格	CSP単独群	女	64	ALL	L2	第1寛解期	11日	16日	93日	完全寛解	完全寛解	day180	day90	day180	無	177日	366日	生存		
12	014-C	適格	CSP単独群	男	55	AML	M1	第1寛解期	11日	<20000到達せず	90日	完全寛解	完全寛解	day180	day90	day180	無	181日	360日	生存		
13	015-M	適格	MTX併用群	女	55	CML		第1寛解期	13日	17日	到達せず	完全寛解	完全寛解	day180	day90	day180	無	182日	360日	生存		
15	016-M	適格	MTX併用群	女	52	AML	M4	第1寛解期	14日	18日	58日	完全寛解	完全寛解	day180	day90	day180	無	177日	345日	生存		
16	017-C	適格	CSP単独群	男	59	MDS	RAEB		14日	11日	87日	完全寛解	死亡直前のため施行せず	day180	day90	day180	無	91日	187日	死亡		GVHD、合併症の悪化、感染症
18	018-X	不適格		男	55	AML	M1	第1寛解期				完全寛解	完全寛解	day180	day90	day180	無					
17	019-C	適格	CSP単独群	男	59	MDS	RA		11日	15日	58日	完全寛解	完全寛解	day180	day90	day180	無	543日	359日	生存		
21	020-C	適格	CSP単独群	女	53	MDS	RA		12日	12日	117日	完全寛解	完全寛解	day180	day90	day180	無	360日	360日	生存		
19	021-M	適格	MTX併用群	女	55	AML	M3	第2寛解期	14日	22日	117日	完全寛解	死亡のため詳細できず	day180	day90	day180	無	115日	149日	死亡		感染症
20	022-M	適格	MTX併用群	男	54	MDS	RA		13日	20日	92日	完全寛解	完全寛解	day180	day90	day180	無	183日	365日	生存		
22	023-M	適格	MTX併用群	男	51	AML	M1	第1寛解期	12日	11日	27日	完全寛解	完全寛解	day180	day90	day180	無	183日	358日	生存		
23	024-C	適格	CSP単独群	女	64	CML		第2寛解期	14日	18日	58日	完全寛解	完全寛解	day180	day90	day180	無					
24	025-X	不適格		男	53	AML	M2	第1寛解期				完全寛解	完全寛解	day180	day90	day180	無					
25	026-M	適格	MTX併用群	女	68	MDS	RAEB		13日	<20000到達せず	到達せず	完全寛解	完全寛解	day180	day90	day180	無	182日	364日	生存		原疾患の再発(骨髄)
29	027-M	適格	MTX併用群	男	53	MDS	RAEB		18日	20日	90日	完全寛解	非寛解	day180	day90	day180	有	98日	306日	死亡		GVHD、合併症の悪化、感染症
26	028-C	適格	CSP単独群	女	59	AML	M2	第1寛解期	12日	21日	90日	完全寛解	死亡のため詳細できず	day180	day90	day180	無	90日	151日	死亡		
27	029-M	適格	MTX併用群	男	59	AML	M4	第2寛解期	13日	17日	89日	完全寛解	完全寛解	day180	day90	day180	無	175日	364日	生存		
28	030-C	適格	CSP単独群	女	51	MDS	RAEB		11日	23日	88日 (120日後に混合キメラを認めるが、176日に再度完全キメラに到達)	完全寛解	非寛解	day180	day90	day180	有	156日	365日	生存		
30	031-C	適格	CSP単独群	男	59	MDS	RA		11日	22日	90日	完全寛解	完全寛解	day180	day90	day180	有	141日	239日	生存		
31	032-X	不適格		女	58	ALL	L2	第1寛解期				完全寛解	完全寛解	day180	day90	day180						
33	033-X	不適格		女	61	ALL	L2	第1寛解期				完全寛解	完全寛解	day180	day90	day180						
32	034-C	適格	CSP単独群	男	58	AML	M2	第2寛解期	13日	16日	119日	完全寛解	完全寛解	day180	day90	day180	無	182日	182日	生存		
34	035-X	不適格		男	59	MDS	RAEB-t					完全寛解	完全寛解	day180	day90	day180						
35	036-X	不適格		女	56	CML		第1寛解期				完全寛解	完全寛解	day180	day90	day180						
36	037-M	適格	MTX併用群	男	56	MDS	RAEB-t		13日	17日	64日	完全寛解	完全寛解	day180	day90	day180	無	183日	183日	生存		
40	038-M	適格	MTX併用群	女	53	AML	M2	第1寛解期	12日	22日	90日	完全寛解	完全寛解	day180	day90	day180	無	180日	180日	生存		
37	039-C	適格	CSP単独群	女	54	AML	M2	第1寛解期	25日	20日	64日	完全寛解	完全寛解	day180	day90	day180	無	181日	181日	生存		

*: CRF未回収。口頭にて生存している事を確認

表 11.4.3c 安全性の結果

CaseID	登録番号	年齢	性別	年齢	診断名	分類	病期	前症		感染症				急性GVHD		慢性GVHD											
								有無	原因	発症日	最終 軽快日	経過 発症日	最終 軽快日	経過 発症日	最終 軽快日	経過 発症日	最終 軽快日	経過 発症日	最終 軽快日								
1	002-C	適時	CSP単独群	男	60	MDS	RA		腎毒性(最悪Grade1, 1日~>20日) 肝毒性(最悪Grade1, 1~20日) 口腔粘膜毒性(最悪Grade2, 5~>20日)	無																	
2	003-M	適時	MTX併用群	男	61	MDS	RAEB			有	不明	5日	21日	消失	98日	98日	継続	皮膚	2	123日	360日	継続	皮膚・筋、血小板減少、extensive 体質減少、全身状態				
3	004-M	適時	MTX併用群	男	67	AML	M4	第2寛解期	心毒性(最悪Grade1, 19~>20日) 腎毒性(最悪Grade1, 11~>20日) 口腔粘膜毒性(最悪Grade2, 4~>20日)	有	不明	5日	19日	消失										126日	371日	継続	皮膚・筋、口腔、眼症状、extensive 眼症状、体質減少、 全身状態
4	005-C	適時	CSP単独群	男	60	AML	M2	第2寛解期		無																	
5	006-M	適時	MTX併用群	男	63	CML		第2寛解期	肝毒性(最悪Grade1, 10~12日) 口腔粘膜毒性(最悪Grade1, 8~18日) 消化管毒性(最悪Grade1, 5~18日)	無																	
6	007-X	不適時		男	61	AML	M7	第1寛解期		無																	
7	008-M	適時	MTX併用群	男	54	MDS	RAEB			無																	
9	009-C	適時	CSP単独群	男	52	AML	M2	第1寛解期		有	CMVアプタゲネミア	92日	継続	不変	70日	86日	消失	皮膚、消化管	2	217日	354日	継続	眼症状、感染症状、extensive 肝、体質減少、全身状態				
10	010-X	不適時		男	65	MDS	RAEB			無																	
10	011-M	適時	MTX併用群	男	61	AML	M1	第1寛解期	腎毒性(最悪Grade2, 1~8日) 口腔粘膜毒性(最悪Grade1, 10~13日)	有	細菌(疑)	41日	52日	消失	18日	83日	消失	皮膚、肝、消化管	3								
14	012-C	適時	CSP単独群	女	58	CML		第1寛解期		無																	
11	013-C	適時	CSP単独群	女	64	ALL	L2	第1寛解期	消化管毒性(最悪Grade1, 4~3日)	有	不明	86日	96日	消失	87日	95日	継続	皮膚、消化管	2	182日	296日	消失	皮膚・筋、眼症状、感染 症状、血小板減少、体質 減少、全身状態				
12	014-C	適時	CSP単独群	男	56	AML	M1	第1寛解期		無																	
13	015-M	適時	MTX併用群	女	56	CML		第1寛解期	肝毒性(最悪Grade1, 1~8日) 口腔粘膜毒性(最悪Grade1, 5~15日)	有	不明	10日	15日	消失	86日	100日	継続	皮膚、肝	3	123日	356日	継続	皮膚・筋、口腔、感染症 状、血小板減少、体質減 少、全身状態				
15	016-M	適時	MTX併用群	女	52	AML	M4	第1寛解期	腎毒性(最悪Grade1, 0~2日) 口腔粘膜毒性(最悪Grade2, 5~16日)	有	不明	9日	14日	消失	100日	100日	継続	皮膚	1	121日	401日	継続	眼症状、感染症状、肝、 血小板減少、全身状態				
16	017-C	適時	CSP単独群	男	59	MDS	RAEB		消化管毒性(最悪Grade1, 3~2日)	有	ヘルペスウイルス(疑)	96日	81日	消失	46日	81日	継続	皮膚、肝、消化管	2	122日	179日	継続	感染症状、肝、血小板減 少、全身状態				
18	018-X	不適時		男	55	AML	M1	第1寛解期		無																	
17	019-C	適時	CSP単独群	男	59	MDS	RA		口腔粘膜毒性(最悪Grade1, 9~>20日) 消化管毒性(最悪Grade1, 11~>20日)	無																	
21	020-C	適時	CSP単独群	女	53	MDS	RA			有	不明	53日	79日	消失													
19	021-M	適時	MTX併用群	女	55	AML	M3	第2寛解期	口腔粘膜毒性(最悪Grade2, 6~13日)	有	不明	63日	73日	消失													
20	022-M	適時	MTX併用群	男	54	MDS	RA		口腔粘膜毒性(最悪Grade2, 10~17日)	有	不明	43日	71日	消失	95日	99日	消失	皮膚	2	197日	365日	継続	皮膚・筋、口腔、体質減 少、全身状態				
22	023-M	適時	MTX併用群	男	51	AML	M1	第1寛解期	腎毒性(最悪Grade1, 7~>20日) 肝毒性(最悪Grade1, 5~>20日) 口腔粘膜毒性(最悪Grade1, 9~11日) 消化管毒性(最悪Grade2, 4~>20日)	無																	
23	024-C	適時	CSP単独群	女	54	CML		第2寛解期	口腔粘膜毒性(最悪Grade1, 10~11日)	有	不明	77日	継続	不変	70日	73日	消失	消化管	2								
24	025-X	不適時		男	53	AML	M2	第1寛解期		無																	
25	026-M	適時	MTX併用群	女	68	MDS	RAEB			無																	
29	027-M	適時	MTX併用群	男	53	MDS	RAEB		腎毒性(最悪Grade1, 6~>20日) 肝毒性(最悪Grade1, 18~>20日) 中枢神経毒性(最悪Grade1, 13~14日) 口腔粘膜毒性(最悪Grade2, 9~15日)	有	不明	11日	20日	消失	74日	95日	消失	皮膚、消化管	2	120日	300日	継続	皮膚・筋、口腔、感染症 状、血小板減少、体質減 少、全身状態				
26	028-C	適時	CSP単独群	女	59	AML	M2	第1寛解期		有	不明	82日	92日	軽快	92日	92日	継続	消化管	0	118日	149日	継続	眼症状、感染症状、肝、 血小板減少、全身状態				
27	029-M	適時	MTX併用群	男	59	AML	M4	第2寛解期	口腔粘膜毒性(最悪Grade1, 7~19日)	無																	
28	030-C	適時	CSP単独群	女	51	MDS	RAEB		眼症状(最悪Grade1, 11~18日) 肝毒性(最悪Grade1, 9~11日)	有	不明	57日	91日	消失	42日	78日	消失	皮膚	2	184日	365日	継続	皮膚・筋、口腔、眼症状、 血小板減少、体質減少、 全身状態				
30	031-C	適時	CSP単独群	男	59	MDS	RA		肝毒性(最悪Grade1, 11~13日) 口腔粘膜毒性(最悪Grade2, 7~19日)	有	不明	-3日	22日	消失	76日	87日	継続	皮膚	1	118日	236日	継続	皮膚・筋、口腔、血小板 減少、体質減少、全身 状態				
31	032-X	不適時		女	58	ALL	L2	第1寛解期		無																	
33	033-X	不適時		女	61	ALL	L2	第1寛解期		無																	
32	034-C	適時	CSP単独群	男	58	AML	M2	第2寛解期		有	不明	43日	46日	消失													
34	035-X	不適時		男	59	MDS	RAEB-I			無																	
36	037-M	適時	MTX併用群	男	56	MDS	RAEB-I		肝毒性(最悪Grade1, 8~15日) 口腔粘膜毒性(最悪Grade1, 6~>20日)	有	ウイルス(疑)	45日	50日	消失	50日	71日	消失	皮膚	2	120日	365日	継続	口腔、眼症状、肝、体質 減少				
40	038-M	適時	MTX併用群	女	53	AML	M2	第1寛解期	口腔粘膜毒性(最悪Grade1, 9~14日)	有	不明	9日	11日	消失													
37	039-C	適時	CSP単独群	女	54	AML	M2	第1寛解期	腎毒性(最悪Grade1, 3~>20日) 肝毒性(最悪Grade1, 0~15日) 口腔粘膜毒性(最悪Grade2, 9~18日)	有	不明	15日	20日	消失	57日	64日	消失	皮膚	1								

11.4.4 薬剤の用量・薬物濃度及びそれらと反応との関係、薬物－薬物及び薬物－疾患の相互作用

本試験では、患者に投与される試験薬剤の投与量について、患者の体表面積、体重、腎機能などを基に設定していた。10.2 試験実施計画書からの逸脱、11.3 治療の遵守状況の測定 に前述したように、これらの投与量は遵守され、違反症例は無かった。従って、試験薬剤投与量の不遵守が、有効性の各種評価に及ぼす影響については検討を行わなかった。

また、試験実施計画書上で規定していた免疫抑制剤の減量について、早期減量を行った症例と完全キメラの達成、GVHD の発現頻度・重症度、移植後 180 日までの再発、及び転帰との関係について、11.4.2.1 共変量の調整 の項に前述した。

リン酸フルダラビンとブスルファンの血中薬物動態及び相互作用については、本試験の副次的評価項目に含めたため、11.4.1.2.6 術前療法による薬剤の薬物動態 の項に前述した。

11.4.5 有効性の結論

本試験における目標症例数 60 症例の半数である 30 症例について移植後 100 日までの短期観察期間、及び移植後 180 日までの長期-1 観察期間の全ての有効性評価項目と移植後 1 年(365 日)までの長期-2 観察期間の生存性、慢性 GVHD のデータを含めた有効性の検討を行った結果を以下にまとめる。

有効性の解析対象集団 FAS は、登録され、試験治療が開始された全 30 例であった。

全 30 例の観察期間の中央値(範囲)は 355(149-368)日であり、生存者のみの観察期間の中央値は 359(180-368)日であった。

11.4.5.1 主要評価項目の検討

day100 の時点で、本試験実施計画書にて規定している主要評価項目の達成率[移植後 100 日時点で生存しており、かつ移植後 90 日±7 日におけるドナー型完全キメラを達成した症例の割合]は、73.3%(22/30) (95%CI; 54.1-87.7%)であり、95%信頼区間の下限値は閾値成功率として設定していた 60%を僅かに下回っており、統計学的には本試験が成功とも失敗とも結論は出来ないが、期待成功率に到達する可能性も十分にあるため、試験を継続すべきと考えられた。

完全キメラに到達しなかった 8 例のドナー型キメラ率はいずれも 78%以上と、いずれもドナータイプ優位の混合キメラを達成しており、拒絶例はみられなかった。CML や MDS は、混合キメラが誘導されやすいとされているが、本試験でも混合キメラであった 8 例のうち、5 例が MDS、1 例が CML であった。8 例中 1 例は免疫抑制剤の減量に反応しなかったため、移植後 87 日に DLI を施行し、移植後 117 日に完全キメラに到達したが、その後感染症を合併して死亡した。残る 7 例中 4 例は移植後 180 日までに完全キメラを達成し、2 例はドナー優位の混合キメラを維持したまま移植後 180 日まで経過し、この間血液学的寛解を維持し

ていた。残る 1 例については、移植施設より移植後 100 日以降に転院して以降のキメリズムに関する情報が入手できていないが、本症例も移植後 180 日までは血液学的寛解を維持しており、仮に混合キメラが持続していたとしても、これに伴う問題点はないと考えられた。

主要評価項目の副次的な解析として実施した、移植後 120 日時点で生存しており、かつ移植後 120 日後±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 82.1%(23/28)(95%CI; 63.1~93.9%)、移植後 180 日時点で生存しており、かつ移植後 180 日後±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 82.1%(23/28)(95%CI; 63.1~93.9%)となっており、これまでの報告同様、完全キメラの達成が遅れる可能性が示された。(尚、ここに示す数値は、主要評価項目に関する解析のうち(1)に示す方法: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のみを引用した。)

11.4.5.2 副次評価項目の検討

11.4.5.2.1 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

本試験における移植後 180 日時点での生存率は 90.0%、無病生存率は 80.0%であり、従来の骨髄破壊的移植、及び国内外で施行されているミニ移植の成績と比較しても、本治療法は安全に適用可能あることが示された。移植後 180 日における疾患別抗腫瘍効果は、AML 100%、ALL 100%、CML 100%、MDS 70%であった。ミニ移植の 1 年生存率は 40-70%程度と報告されているが、本試験における移植後 1 年生存率は 80%であり、本治療が十分に安全に施行可能であることが示された。

11.4.5.2.2 前処置の毒性

前処置療法を施行した全 30 例のうち 22 例で、移植後 20 日以内に grade 1 以上の前処置毒性を認められた。口腔粘膜毒性については grade 2 の毒性が約 30%と比較的多く認められたが、いずれも致死的な毒性には至らず、grade 3 以上の毒性は認められなかった。また、移植後 100 日以内の治療関連死亡は約 7~15%程度との報告があるが、本試験において移植後 100 日までに死亡した症例は無く、本前処置療法による毒性が軽度であり、安全に施行されていたことが示されたと考えられる。

11.4.5.2.3 GVHD の頻度・重症度

急性 GVHD は、全 30 例中 23 例(76.7%)に認められた。重症度は、grade I/II/III/IV の順に、5 例(16.7%)/15 例(50%)/3 例(10%)/0 例(0%)であり、過去の知見や国内の従来の移植の成績とはほぼ同等の結果が示された。grade II 以上の急性 GVHD を認めた 18 例について、GVHD 発現までの中央値は、79 日であった。同様に grade III 以上の急性 GVHD を認めた 3 例について、GVHD 発現までの中央値は、38 日であった。従来の骨髄破壊的移植の場合は、一般的に白血球の増加がみられる移植後 14-21 日に GVHD が発現することが多いとされているが、ミニ移植の場合は T 細胞分画の完全キメラ達成が遅れるため従来の移植療法より GVHD の発現が遅れることが指摘されており、本試験でも同様の傾向が見られた。

一方、慢性 GVHD は、全 25 例中 21 例(84%)に認められた。重症度は、limited/extensive の順に、3 例(12%)/18 例(72%)であった。慢性 GVHD の発現率については、10%程度のものから、70%以上の発現率までと報告により差があり、また従来 of 骨髓破壊的移植療法と比較しても同等とする報告と少ないとする報告など様々である。本試験において慢性 GVHD の発現率は 84%と高い値を示していた。また、慢性 GVHD の発現時期について、HLA 一致同胞間移植においては 200 日前後であるとする報告があるが、本試験では、慢性 GVHD 発現までの中央値は 123 日、extensive type/limited type の慢性 GVHD 発現までの中央値は各々 124.5 日、122 日と早い傾向が見られた。試験実施計画書に規定したガイドラインに従い、移植後 100 日を境に急性 GVHD と慢性 GVHD を区別したことにより、慢性 GVHD として報告された症例の中には急性 GVHD の性質を有する症例が存在した可能性があるため、正確な慢性 GVHD の発現率を示していない可能性があること、免疫抑制剤(CsA)の早期減量を施行した症例で GVHD の発現が多く見られたことから、試験実施計画書で規定した免疫抑制剤の早期減量規定が、GVHD の発現率に関与した可能性があると考えられた。生存率に関する多変量解析の結果、慢性 GVHD の発現が生存率の悪化に関与する傾向が見られたが、前述したように、本試験において示された慢性 GVHD の発現率が正確な実態を示していない可能性があること、及び慢性 GVHD については、発現自体が必ずしも予後不良を意味しているとは限らないという報告があることなどから⁵²⁻⁵⁴、本試験における慢性 GVHD の高頻度での発現については、最終転帰に与える影響を慎重に観察する必要があると考えられた。また、ミニ移植における GVHD の定義そのものを見直す必要が有る可能性も示された。

11.4.5.2.4 造血回復までの期間、完全キメラ達成までの期間

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 の各値を下回らなかった症例は、それぞれ 1 例及び 4 例であった。これらの症例を除く全例で生着が認められ、拒絶はなかった。移植日(day0)から造血回復までの期間の中央値は、好中球(500/ μ L 以上) :13 日、血小板(20,000/ μ L 以上) 18 日であり、造血回復速度については、過去のミニ移植の報告とほぼ同程度であると考えられた。

完全キメラ達成率の推移を検討した結果、死亡例及びキメリズム検査未実施の症例を除いた場合、day90 で 73.3%(22 例/30 例)、day120 で 82.1%(23 例/28 例)、day180 で 92.0%(23 例/25 例)であり、day180 の時点でも混合キメラを維持している症例があったが、いずれもドナー優位のキメラ率を呈しており、血液学的寛解も維持していたことから、完全キメラ達成時期は、当初の予測より若干遅れる傾向が見られるものの、これによる再発などの問題は生じていないことが示された。

11.4.5.2.5 移植後の免疫能回復

移植後免疫能回復の経時的変化について、B 細胞の再構築は T 細胞系より早期に見られ、CD8 陽性細胞は CD4 陽性細胞より早く回復するとされているが、本試験でもこれと同様の傾向が見られた。

11.4.5.2.6 術前療法による薬剤の薬物動態

リン酸フルダラビンの薬物動態に関しては、移植前処置薬としてのブスルファンと併用投与された場合も、影響を受けないことが確認された。

11.4.5.2.7 ドナーリンパ球輸注による移植片拒絶の防止と抗腫瘍効果

拒絶防止を目的としたDLIが30例中1例施行され、移植片拒絶防止効果が認められた。

12. 安全性の評価

12.1 試験薬剤が投与された症例数、期間及び用量

本試験で用いた試験薬剤の投与方法、投与期間及び用量は以下の通りであった。試験薬剤はいずれも、患者の体重、体表面積及び腎機能を考慮して計算された値が用いられた。

試験薬剤(前処置薬剤)

- (5) リン酸フルダラビン 30mg/m²/day、移植前8日～3日、経静脈的投与
- (6) ブスルファン 1%散 1mg/kg x 4回 / day、移植前6日～5日、経口投与

試験薬剤(GVHD 予防薬剤)

- (7) シクロスポリン^{®1} 3mg/kg /day、移植前日～、経静脈的投与
- *以下はシクロスポリン・メトレキサート併用群に割り付けられた場合のみ投与
- (8) メトレキサート

移植後1日: 10mg/ m²/day、経静脈的投与

移植後3,6日: 7mg/ m²/day、経静脈的投与

試験薬剤は、試験に登録された全30例に試験実施計画書で規定された用量・用法で投与された。患者ごとの試験薬剤の投与量については16.1.7 試験薬剤を投与された患者一覧表の項に、日本シエーリング株式会社より無償提供を受けたリン酸フルダラビンの平均実投与量については、11.3 治療の遵守状況の測定 の項に示した。

12.2 有害事象

12.2.1 有害事象の読み替え

有害事象に用いる用語について、9.7.1.2 統計解析計画 の項に前述したように、MedDRA 及び NCI-CTC の2つの方法を用いて読み替えを行った。読み替え作業中に生じた問題点については、以下のように対応した。

MedDRA コーディングについて、症例報告書と完全に一致する LLT を選択した。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 を選択した。PT は LLT が選択されると、自動的に1つのものが選択される。一方、SOC については、プライマリーSOC を選択した。この手順でコーディングを実施した場合、例えば食思不振と食欲不振が別の PT に分類される、低ナトリウム血症とナトリウム低下が別の PT、SOC に分類されるなど、医学的見地から不適切な箇所が存在したため、全項目について医学的見地から見直し個別に検討を加えた。

一方、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した。発熱や感染に関する事象は、それ以前に好中球減少が見られるか否か、感染症の起因菌が同定されているか否かにより事象名や毒性区分が不適切となるケースが見受けられたため、これらについては医学的見地から見直し、個別に検討を加えた。。

以下に本試験で発生した有害事象の一覧及び、各事象の読み替え(MedDRA, NCI-CTC)対応一覧を示す。

表 12.2.1 有害事象読み替え一覧

担当医記載		MedDRA version7.1		NCI-CTC version2.0	
LLT	PT	SOC	NCL有害事象項目名	NCI区分	
粘膜の症状(口内炎(痛み、アフタを伴う))	アフタ性口内炎	胃腸障害	口内炎/咽頭炎(口腔/咽頭粘膜炎)	造血幹細胞移植特異的有害事象	
悪心	悪心	胃腸障害	悪心	消化管系	
悪心・嘔気	悪心	胃腸障害	悪心	消化管系	
悪心・嘔気	悪心	胃腸障害	悪心	消化管系	
粘膜の症状(胃)悪心	悪心	胃腸障害	悪心	消化管系	
嘔気	嘔気	胃腸障害	悪心	消化管系	
嘔気・食思不振	嘔気	胃腸障害	悪心	消化管系	
嘔気・嘔吐	嘔気	胃腸障害	悪心	消化管系	
嘔気・悪心・胃モタレ	悪心	胃腸障害	悪心	消化管系	
嘔気・嘔吐	悪心	胃腸障害	悪心	消化管系	
嘔気・嘔吐・食思不振	悪心	胃腸障害	悪心	消化管系	
嘔吐・嘔気	悪心	胃腸障害	悪心	消化管系	
消化管出血	管出血	胃腸障害	メナ/消化管出血	出血	
胃痛	胃不快感	胃腸障害	消化不良/胸やけ	消化管系	
胃部不快感	胃不快感	胃腸障害	消化不良/胸やけ	消化管系	
胸のつかえ(胃部不快感(一時的))	胃不快感	胃腸障害	消化不良/胸やけ	消化管系	
粘膜症状(胃部不快、食道つかえ感)	胃不快感	胃腸障害	消化不良/胸やけ	消化管系	
下痢	下痢	胃腸障害	下痢-GVHD関連	消化管系	
下痢	下痢	胃腸障害	下痢-GVHD関連	消化管系	
下痢	下痢	胃腸障害	下痢-人工肛門のない患者	消化管系	
下痢(MAX 288ml/日)	下痢	胃腸障害	下痢-GVHD関連	消化管系	
鼓腸放屁	鼓腸	胃腸障害	鼓腸放屁	消化管系	
口内瘡	口内疼痛	胃腸障害	口内炎/咽頭炎(口腔/咽頭粘膜炎)	造血幹細胞移植特異的有害事象	
口内痛	口内疼痛	胃腸障害	疼痛-その他	疼痛	
口内炎	口内炎	胃腸障害	口内炎/咽頭炎(口腔/咽頭粘膜炎)	造血幹細胞移植特異的有害事象	
口内炎・咽頭炎	口内炎	胃腸障害	口内炎/咽頭炎(口腔/咽頭粘膜炎)	造血幹細胞移植特異的有害事象	
口内炎	口内炎	胃腸障害	口内炎/咽頭炎(口腔/咽頭粘膜炎)	造血幹細胞移植特異的有害事象	
口内炎・咽頭炎	口内炎	胃腸障害	口内炎/咽頭炎(口腔/咽頭粘膜炎)	造血幹細胞移植特異的有害事象	
口内痛(炎)	口内炎	胃腸障害	口内炎/咽頭炎(口腔/咽頭粘膜炎)	造血幹細胞移植特異的有害事象	
口腔乾燥	口腔乾燥	胃腸障害	口内乾燥	消化管系	
歯周炎(移植前からのもの再燃)	歯周炎	胃腸障害	口内炎/咽頭炎(口腔/咽頭粘膜炎)	消化管系	
胸やけ	胸やけ	胃腸障害	消化不良/胸やけ	消化管系	
腹痛	腹痛	胃腸障害	腹痛又は差し込み	疼痛	
便秘	便秘	胃腸障害	便秘	消化管系	
嘔吐	嘔吐	胃腸障害	嘔吐	消化管系	
肛門周囲の発赤(痛みを伴う)	肛門周囲発赤	胃腸障害	皮膚-その他	皮膚科/皮膚	
疼痛(肛門)	肛門周囲痛	胃腸障害	直腸又は直腸周囲痛	疼痛	
肛門痛	肛門周囲痛	胃腸障害	直腸又は直腸周囲痛	疼痛	

担当医記載		MedDRA version 7.1			NCI-CTC version 2.0		
LLT	PT	SOC	NCI有書事象項目名	NCI区分			
ウイルス感染	ウイルス感染	感染症および寄生虫症	Grade3-4の好中球減少を伴う感染	感染/発熱性好中球減少			
ウイルス感染	ウイルス感染	感染症および寄生虫症	Grade3-4の好中球減少を伴う感染	感染/発熱性好中球減少			
サイトメガロウイルス感染	サイトメガロウイルス感染	感染症および寄生虫症	感染/発熱性好中球減少	感染/発熱性好中球減少			
CMVウイルス血症	サイトメガロウイルス血症	感染症および寄生虫症	感染/発熱性好中球減少	感染/発熱性好中球減少			
CMVウイルス血症	サイトメガロウイルス血症	感染症および寄生虫症	感染/発熱性好中球減少	感染/発熱性好中球減少			
CMVウイルス血症	サイトメガロウイルス血症	感染症および寄生虫症	感染/発熱性好中球減少	感染/発熱性好中球減少			
CMVウイルス血症	サイトメガロウイルス血症	感染症および寄生虫症	感染/発熱性好中球減少	感染/発熱性好中球減少			
ウイルス感染	ウイルス感染	感染症および寄生虫症	好中球減少を伴わない感染	感染/発熱性好中球減少			
菌血症	菌血症	感染症および寄生虫症	好中球減少を伴わない感染	感染/発熱性好中球減少			
Grade3-4の好中球減少を伴う感染	好中球減少性感染	感染症および寄生虫症	Grade3-4の好中球減少を伴う感染	感染/発熱性好中球減少			
(疑)細菌感染	細菌感染	感染症および寄生虫症	好中球減少を伴わない感染	感染/発熱性好中球減少			
細菌感染	細菌感染	感染症および寄生虫症	Grade3-4の好中球減少を伴う感染	感染/発熱性好中球減少			
発熱(血培-S.maltophilia(+))	細菌感染	感染症および寄生虫症	Grade3-4の好中球減少を伴う感染	感染/発熱性好中球減少			
細菌性肺炎(疑)	細菌性肺炎	感染症および寄生虫症	好中球減少を伴わない感染	感染/発熱性好中球減少			
上気道炎(好中球減少を伴わない感染)	上気道感染	感染症および寄生虫症	好中球減少を伴わない感染	感染/発熱性好中球減少			
(疑)真菌感染	真菌感染	感染症および寄生虫症	好中球減少を伴わない感染	感染/発熱性好中球減少			
真菌感染	真菌感染	感染症および寄生虫症	好中球減少を伴わない感染	感染/発熱性好中球減少			
真菌性肺炎	真菌性肺炎	感染症および寄生虫症	好中球減少を伴わない感染	感染/発熱性好中球減少			
中耳炎	中耳炎	感染症および寄生虫症	好中球減少を伴わない感染	感染/発熱性好中球減少			
(疑)腸球菌による菌血症	腸球菌性菌血症	感染症および寄生虫症	好中球減少を伴わない感染	感染/発熱性好中球減少			
敗血症	敗血症	感染症および寄生虫症	好中球減少を伴わない感染	感染/発熱性好中球減少			
肺炎(疑)	肺炎	感染症および寄生虫症	肺臓炎/肺浸潤	肺			
肺炎(疑)	肺炎	感染症および寄生虫症	肺臓炎/肺浸潤	肺			
肝腫大	肝腫大	肝胆道系障害	肝腫大	肝臓			
乾燥性角膜炎	乾性角結膜炎	眼障害	結膜炎	眼球/視覚			
眼の乾燥	乾性角結膜炎	眼障害	結膜炎	眼球/視覚			
眼の痒み、慢性の結膜炎症状	慢性結膜炎	眼障害	結膜炎	眼球/視覚			
涙液分泌減少	涙液分泌低下	眼障害	眼の乾燥	眼球/視覚			
左手関節の腫脹(痛みを伴う)	手関節腫脹	筋骨格系および結合組織障害	関節炎	筋骨格系			
関節痛	関節痛	筋骨格系および結合組織障害	関節痛	疼痛			
膝・肘関節の痛み	関節痛	筋骨格系および結合組織障害	関節痛	疼痛			
筋痛	筋痛	筋骨格系および結合組織障害	筋痛(筋肉痛)	疼痛			
骨痛(腰、前胸部、肩)	骨痛	筋骨格系および結合組織障害	骨痛	疼痛			
骨痛、関節痛	骨痛	筋骨格系および結合組織障害	骨痛	疼痛			
右肩～上腕の痛み、圧痛	骨痛	筋骨格系および結合組織障害	骨痛	疼痛			
腰痛	腰痛	筋骨格系および結合組織障害	骨痛	疼痛			
腰背部痛	背部痛	筋骨格系および結合組織障害	疼痛-その他	筋骨格系			
左頸下LNの腫脹(圧痛及び発熱を伴う)	頸部リンパ節腫脹	血液およびリンパ系障害	リンパ管系	リンパ管系			
左下肢点状出血斑	出血傾向	血液およびリンパ系障害	点状出血/紫斑	出血			
出血傾向(肉肉、皮フ紫斑、血尿)	出血傾向	血液およびリンパ系障害	点状出血/紫斑	出血			
好中球減少時の発熱	好中球減少性発熱	血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少	感染/発熱性好中球減少			
発熱(好中球<500)同定菌なし	好中球減少性発熱	血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少	感染/発熱性好中球減少			
発熱性好中球減少	発熱性好中球減少	血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少	感染/発熱性好中球減少			
発熱性好中球減少	発熱性好中球減少	血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少	感染/発熱性好中球減少			
発熱性好中球減少	発熱性好中球減少	血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少	感染/発熱性好中球減少			
発熱性好中球減少	発熱性好中球減少	血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少	感染/発熱性好中球減少			

担当医記載	MedDRA version7.1			NCI-CTC version2.0	
	LLT	PT	SOC	NCI有書事象項目名	NCI区分
貧血症状(労作時呼吸困難)	貧血症	貧血症	血液およびリンパ系障害	血液/骨髓	血液/骨髓
血管炎	血管炎	血管炎	血管障害	血管炎	アレルギー/免疫
高血圧	高血圧	高血圧	血管障害	高血圧	心血管系(一般)
静脈炎	静脈炎	静脈炎	血管障害	静脈炎(表在性)	心血管系(一般)
静脈炎(PICC刺入部)	静脈炎	静脈炎	血管障害	静脈炎(表在性)	心血管系(一般)
静脈炎(右前腕)	静脈炎	静脈炎	血管障害	静脈炎(表在性)	心血管系(一般)
静脈炎(左前腕)	静脈炎	静脈炎	血管障害	静脈炎(表在性)	心血管系(一般)
表在性の静脈炎皮フ炎	静脈炎	静脈炎	血管障害	静脈炎(表在性)	心血管系(一般)
(低酸素に伴う)低血圧	低血圧	低血圧	血管障害	低血圧	心血管系(一般)
咽頭痛	咽頭痛	咽頭痛	呼吸器、胸郭および縦隔障害	口内炎/咽頭炎(口腔/咽頭粘膜炎)	消化管系
咽頭炎	咽頭炎	咽頭炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	口内炎/咽頭炎(口腔/咽頭粘膜炎)	消化管系
咳	咳	咳	呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳	肺
咳	咳	咳	呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳	肺
間質性肺炎	間質性肺炎	間質性肺炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺-その他	肺
呼吸困難	呼吸困難	呼吸困難	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難(息切れ)	肺
痰	呼吸困難	呼吸困難	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺-その他	肺
上気道症状	上気道の炎症	上気道の炎症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺-その他	肺
低酸素血症	低酸素血症	低酸素血症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	低酸素血症	肺
鼻出血	鼻出血	鼻出血	呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	出血
鼻閉	鼻閉	鼻閉	呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻閉	肺
B.O閉塞性細気管支炎	閉塞性細気管支炎	閉塞性細気管支炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺-その他	肺
閉塞性細気管支炎(B.O)	閉塞性細気管支炎	閉塞性細気管支炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺-その他	肺
気管支喘息	気管支喘息	気管支喘息	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺-その他	肺
嘔声	嘔声	嘔声	呼吸器、胸郭および縦隔障害	声の變化/喘鳴/喉頭	肺
心室性不整脈	心室性不整脈	心室性不整脈	心臓障害	心室性不整脈(PVC/二段脈/三段脈/心室性頻脈)	心血管系(不整脈)
動悸	動悸	動悸	心臓障害	心室性不整脈	心血管系(不整脈)
洞性頻脈	洞性頻脈	洞性頻脈	心臓障害	洞性頻脈	心血管系(不整脈)
意識レベル低下	意識レベルの低下	意識レベルの低下	神経系障害	意識レベル低下	神経学
意識障害	意識レベルの低下	意識レベルの低下	神経系障害	意識レベル低下	神経学
手指静止時振戦	手指振戦	手指振戦	神経系障害	振戦	神経学
頭重感	頭重感	頭重感	神経系障害	頭痛	疼痛
頭痛	頭痛	頭痛	神経系障害	頭痛	疼痛
味覚異常	味覚異常	味覚異常	神経系障害	味覚障害(味覚異常)	消化管系
けいれん発作	痙攣発作	痙攣発作	神経系障害	痙攣発作	神経学

担当医記載		MedDRA version 7.1		NCI-CTC version 2.0	
LLT	PT	SOC		NCI有被害事象項目名	NCI区分
血尿	血尿	腎および尿路障害	血尿(腫出血がない場合)	血尿	出血
出血性膀胱炎	出血性膀胱炎	腎および尿路障害	腎および尿路障害	腎/泌尿生殖器-その他	腎/泌尿生殖器
排尿痛	排尿困難	腎および尿路障害	腎および尿路障害	排尿痛	腎/泌尿生殖器
皮膚粘膜症状陰のうヒリヒリ感	陰囊過敏	生殖器および乳房障害	生殖器および乳房障害	皮膚-その他	皮膚科/皮膚
気分変動(不安・興奮)	気分変動	精神障害	気分変動	気分変動-不安、興奮	神経学
錯乱	錯乱状態	精神障害	錯乱状態	錯乱	神経学
不眠症	不眠症	精神障害	不眠症	不眠症	神経学
全身倦怠感	倦怠感	全身障害および投与局所様態	全身倦怠感	疲労(嗜眠、倦怠感、無力)	全身症状
多臓器不全	多臓器不全	全身障害および投与局所様態	多臓器不全	全身症状-その他	全身症状
発熱	発熱	全身障害および投与局所様態	発熱	発熱	全身症状
発熱(MAX 38.3°C)	発熱	全身障害および投与局所様態	発熱	発熱	全身症状
発熱(MAX 38.4°C)	発熱	全身障害および投与局所様態	発熱	発熱	全身症状
発熱(感冒症状あり、ウイルス感染症)	発熱	全身障害および投与局所様態	発熱	発熱	全身症状
発熱(原因不明)	発熱	全身障害および投与局所様態	発熱	発熱	全身症状
発熱(好中球>1000)MAX38.0°C、同定菌なし	発熱	全身障害および投与局所様態	発熱	発熱	全身症状
発熱(好中球減少なし)	発熱	全身障害および投与局所様態	発熱	発熱	全身症状
発熱(敗血症疑い)(同定された菌なし)	発熱	全身障害および投与局所様態	発熱	発熱	全身症状
発熱、感染なし、ANC減少なし	発熱	全身障害および投与局所様態	発熱	発熱	全身症状
発熱、好中球減少を伴わない。	発熱	全身障害および投与局所様態	発熱	発熱	全身症状
疲労	疲労	全身障害および投与局所様態	疲労	疲労(嗜眠、倦怠感、無力)	全身症状
左上肢・顔面浮腫	浮腫	全身障害および投与局所様態	浮腫	浮腫	心血管系(一般)
浮腫	浮腫	全身障害および投与局所様態	浮腫	浮腫	心血管系(一般)
体重増加(浮腫)	浮腫性体重増加	全身障害および投与局所様態	浮腫性体重増加	浮腫	心血管系(一般)
疼痛	疼痛	全身障害および投与局所様態	疼痛	疼痛-その他	疼痛
高血精	高血精	代謝および栄養障害	高血精	高血精	代謝/検査
(持続する)食思不振	食欲不振	代謝および栄養障害	食欲不振	食欲不振	消化管系
食思不振	食欲不振	代謝および栄養障害	食欲不振	食欲不振	消化管系
食欲不振	食欲不振	代謝および栄養障害	食欲不振	食欲不振	消化管系
脱水	脱水	代謝および栄養障害	脱水	脱水	消化管系
そう痒感	皮膚そう痒	皮膚および皮下組織障害	皮膚そう痒	そう痒症(痒痒症)	皮膚科/皮膚
掻痒症	皮膚そう痒	皮膚および皮下組織障害	皮膚そう痒	そう痒症(痒痒症)	皮膚科/皮膚
皮膚掻痒感	皮膚そう痒	皮膚および皮下組織障害	皮膚そう痒	そう痒症(痒痒症)	皮膚科/皮膚
皮膚掻痒感(全身)	皮膚そう痒	皮膚および皮下組織障害	皮膚そう痒	そう痒症(痒痒症)	皮膚科/皮膚
角化症	角化症	皮膚および皮下組織障害	角化症	皮膚-その他	皮膚科/皮膚
紅斑	紅斑	皮膚および皮下組織障害	紅斑	発疹/発疹	皮膚科/皮膚
発赤	発赤	皮膚および皮下組織障害	発赤	発疹/発疹	皮膚科/皮膚
慢性湿疹	慢性湿疹	皮膚および皮下組織障害	慢性湿疹	発疹/発疹	皮膚科/皮膚
皮膚(水疱を伴う)	水疱性皮膚炎	皮膚および皮下組織障害	水疱性皮膚炎	発疹/発疹	皮膚科/皮膚
皮膚かぶれ	接触性皮膚炎	皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	発疹/発疹	皮膚科/皮膚
皮膚(全身性)	全身性皮膚疹	皮膚および皮下組織障害	全身性皮膚疹	発疹/発疹	皮膚科/皮膚
皮膚障害(仙骨部表皮ハクリ)	皮膚剥離	皮膚および皮下組織障害	皮膚剥離	発疹/発疹	皮膚科/皮膚
皮膚	皮膚	皮膚および皮下組織障害	皮膚	発疹/発疹	皮膚科/皮膚
皮膚(掻みを伴う)	皮膚	皮膚および皮下組織障害	皮膚	発疹/発疹	皮膚科/皮膚
皮膚乾燥	皮膚乾燥	皮膚および皮下組織障害	皮膚乾燥	発疹/発疹	皮膚科/皮膚
皮膚硬結(注射部位の反応)	皮膚硬結	皮膚および皮下組織障害	皮膚硬結	注射部位の反応	皮膚科/皮膚
皮膚・粘膜炎	皮膚障害	皮膚および皮下組織障害	皮膚障害	発疹/皮膚炎	皮膚科/皮膚
発疹(MAP後あるいはシプロキササン後発疹様)	発疹	皮膚および皮下組織障害	発疹	アレルギー反応/過敏症	アレルギー/免疫