

(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。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 回の下痢が認められ、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 の急性 GVHD 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。

<本症例に対する試験薬剤の関与について>担当医は、試験薬剤の投与は一部終了しているが、直接の因果関係は否定できないと判断している。

<本症例に対する試験の継続・中止に関する最終的な判断:試験は継続とし、試験実施計画書の変更は不要>

理由:試験薬剤を用いた移植療法そのものに起因する。GVHD を含んだ免疫不全と免疫抑制下に発生した造血障害、ウイルス感染症が複雑に絡んだ病態と考えられる。試験薬剤単独の有害事象と考える根拠はないが、間接的に影響を及ぼした可能性は否定できない。いずれも移植医療においては既知の事象である。

注:本症例における GVHD の発症は、DLI 後に起こったものであり、DLI を施行していない症例とは経過が異なることから、急性 GVHD 及び慢性 GVHD の集計に本疾患の GVHD 発症は含めていない。

(2) R-028:60歳、女性、AML、154cm、50kg、day151死亡、死因;GVHD・感染症・合併症の悪化(敗血症、多臓器不全)

本症例の移植後早期の経過は良好で、day12 に好中球の生着、day21 に血小板の生着をそれぞれ確認し、day66 に退院となった。day100 頃までの経過は良好であったが、day92 から出現していた下痢が day105 より大量の血便となった。消化管の grade III の急性 GVHD と診断され、CsA に PSL を加えた GVHD 治療が開始されたが改善せず、CsA を FK506 に変更した。その後、血栓性微小血管障害(thrombotic microangiopathy, TMA)を合併し、原因薬剤として FK506 を疑い中止した。下痢は改善傾向にあったが、day137 より高熱が発現し、サイトメガロウイルスのアンチゲネミアの異常値も認めため、細菌性・ウイルス性の感染症を疑い、各種抗生剤、抗ウイルス剤を投与したが、軽快せず、多臓器不全なども合併し、day151 に死亡した。

<本症例に対する試験薬剤の関与について>担当医は、試験薬剤の投与が関与した可能性は極めて低いと判断している。

<本症例に対する試験の継続・中止に関する最終的な判断:試験は継続とし、試験実施計画書の変更は不要>

理由:不幸にして、移植後 GVHD、サイトメガロウイルス腸炎に引き続く多臓器不全で死亡したが、同種移植に全般的に見られる事象であり、特に試験薬剤との直接的関連を示すものではない。

注:本症例は、day100以降にGVHDの診断がなされた(day92の時点ではGVHD疑いとされていた)ため、病態は急性GVHDに類似していたが、本報告書中では、定義に従い慢性GVHDとして集計した。

(3) R-005:61歳、男性、AML、171cm, 55.3kg, day169死亡、死因;合併症の悪化(間質性肺炎)

本症例の移植後早期の経過は良好で、day11 に好中球の生着、day16 に血小板の生着をそれぞれ確認し、day30 に退院となった。免疫抑制剤を day99 に減量、中止した後、day114 より呼吸困難感を自覚していた。day121 の外来受診時、低酸素血症を認め、Bronchiolitis obliterance organizing pneumonia (BOOP)の疑いにて PSL 投与開始したが、治療に反応せず、day126 の CT 画像にて間質性肺炎が両側に拡大していた。これに伴い、呼吸状態が悪化したため、人工呼吸器管理を行い、ステロイドパルス療法を行った後ステロイド漸減中、再増悪し、day169 に死亡した。

<本症例に対する試験薬剤の関与について>試験薬剤は全て中止後であり、本症例の低酸素血症及び間質性肺炎との関連は考え難いが、免疫抑制剤である CsA に関しては、減量しながらも day99 まで継続投与していたのを中止したことをきっかけに、ドナー由来の免疫系が活性化され、GVHD 様の病態を引き起こし、肺病変に関与したという可能性は否定できない。

<本症例に対する試験の継続・中止に関する最終的な判断:試験は継続とし、試験実施計画書の変更は不要>

理由:移植治療後には、同種免疫の操作による肺合併症は一定の率で発生することは避けることが出来ない。

(4) R-017:59歳、男性、MDS、163.5cm, 57.5kg, day187死亡、死因;GVHD・感染症・合併症の悪化(多臓器不全)

本症例の移植後早期の経過は良好で、day11 に血小板の生着、day14 に好中球の生着をそれぞれ確認し、day29 に退院となった。その後、day60 のキメリズム解析において、ドナールシピエントの割合は 80%/20%であったため、免疫抑制剤の減量を行ったところ、day87 のキメリズム解析において、完全キメラの定義に到達していた。Day32 より皮膚紅斑、day88 より大量の下痢が認められ、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 III の急性 GVHD と診断され、CsA の増量に PSL を加えた GVHD 治療が開始された。PSL 減量中に下痢の増悪を認め、PSL を再度増量し経過観察中、day161 より肉眼的血尿が出現した。尿 PCR 検査にてアデノウイルスが検出され、肝機能悪化も併発し、他に感染症所見が無かったため、全身性アデノウイルス感染症と診断された。PSL の減量に加え、抗ウイルス薬を投与するも、day176 より意識障害が出現し、day187 に死亡した。

<本症例に対する試験薬剤の関与について>担当医は、試験薬剤の投与は一部終了しているが、直接の因果関係は否定できないと判断している。

<本症例に対する試験の継続・中止に関する最終的な判断:試験は継続とし、試験実施計画書の変更は不要>

理由:不幸な経過をたどったがいずれも試験薬剤が有する免疫抑制作用が、直接的、間接的にウイルスなどの感染症の誘因となったことは否定できない。同種移植後に頻発する合併症と考える。

(5) R-027:53歳、男性、MDS、175cm、78kg、day 306死亡、死因;原疾患の再発(増悪)

原疾患のMDSに対してミニ移植を施行した症例である。本症例はday18に好中球の生着を確認したが、day76より再度好中球減少(500/ $\mu$ L未満)となる生着不全と、GVHDが発現したため、長期入院となり、day254に退院となった。その後、day263に肺炎のため再入院となったが、入院時より末梢血中に腫瘍細胞が出現し、徐々に増加した。day266の骨髄検査にて急性骨髄性白血病と診断された。このとき、骨髄細胞の77%が患者由来のものであった。免疫抑制剤を中止したが、腫瘍細胞が増加するため、day294より化学療法(キロサイド 30mg/day sc 2004/4/15~2004/4/26, アクラシノン 20mg/day iv 2004/4/15~2004/4/18)を開始したが、肺炎が増悪し、呼吸不全に至りday306に死亡した。

<本症例に対する試験薬剤の関与について>担当医は、試験薬剤の投与が関与した可能性は極めて低いと判断している。

<本症例に対する試験の継続・中止に関する最終的な判断:試験は継続とし、試験実施計画書の変更は不要>

理由:もともと予後の悪い血液悪性腫瘍に対する造血幹細胞移植療法を施行した症例であり、移植後再発が生じる可能性は避けられない。

(6) R-009:53歳、男性、AML、167cm、61.8kg、day354死亡、死因;GVHD(細菌性肺炎の疑い、起因菌の同定はなし)

本症例の移植後早期の経過は良好で、day10に好中球の生着、day19に血小板の生着をそれぞれ確認し、day32に退院となった。他院にてday180に閉塞性細気管支炎(B.O.)と診断され、翌day181より移植を受けた施設へ再入院した。その後呼吸状態が悪化したため、day271より人工呼吸器管理となった。PSL使用によりBOの増悪、軽快を繰り返していたが、day335の胸部レントゲン画像にて左肺野に肺炎像を認めた。抗生剤投与に反応せず、day354に死亡した。

<本症例に対する試験薬剤の関与について>担当医は、試験薬剤の投与が関与した可能性は極めて低いと判断している。

<本症例に対する試験の継続・中止に関する最終的な判断:試験は継続とし、試験実施計画書の変更は不要>

理由:移植後に通常見られる事象であり、試験薬剤との直接的関係を考える根拠は極めて薄い。同種移植後には、試験薬とは直接関係なく、免疫学的操作に基づいた肺合併症が発生することは避けられ

ない。

以下の6症例は、データ固定以降に死亡報告を受けたものであり、評価項目の解析結果には含まれていない。

- (7) R-003:61歳、男性、MDS、165cm、49kg、day652死亡、死因;肺炎、MDS再発
- (8) R-013:64歳、女性、ALL、152cm、51kg、day732死亡、死因;慢性GVHDによる漿膜炎
- (9) R-016:52歳、女性、AML、161cm、46kg、day517死亡、死因;慢性GVHDによる閉塞性細気管支炎
- (10) R-026:68歳、女性、MDS、145cm、52kg、day593死亡、死因;BOOPによる呼吸不全
- (11) R-030:51歳、女性、MDS、164cm、48kg、day401死亡、死因;MDS再発
- (12) R-031<sup>\*1</sup>:59歳、男性、MDS、158cm、54kg、day410死亡、死因;原疾患再発によるくも膜下出血

\*1: 本症例の移植後早期の経過は良好で、day11に好中球の生着、day22に血小板の生着をそれぞれ確認し、day25に退院となった。その後、day90、120で完全キメラを維持しており、day78より急性GVHD、day118より慢性GVHDを認めていたが、day141で再発したため、day204に、Level 4( $1 \times 10^8$  cells/kg)のDLIが施行された。DLI施行前(day180)のキメリズム検査結果は、完全キメラの基準を満たしていた。本症例は、DLI施行後28日後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診断され、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、本試験用のデータ固定後、day239に試験継続中止となった。しかし、その後治療を開始するまでもなくday410に再発によるくも膜下出血により死亡した。尚、本症例のDLI施行後33日後のキメリズム検査は、ドナー:レシピエント=52:48の混合キメラであった。

<上記6症例に対する試験の継続・中止に関する最終的な判断:試験は継続とし、試験実施計画書の変更は不要>

理由:移植後再発3症例、移植に伴う合併症による死亡3例であり、うち1例は再発に対する後治療のため試験実施計画書から逸脱した症例である。もともと予後の悪い血液悪性腫瘍に対する造血幹細胞移植療法を施行した症例であり、移植後再発が生じる可能性は避けられないこと、また同種移植後に、試験薬とは直接関係なく、免疫学的操作に基づいた肺合併症が発生することは避けられないことによる。

また、本試験に登録された患者に対し、末梢血幹細胞を提供したドナーの死亡が1例報告されたため、これについても以下に記載する。

- (1) D-009:57歳、女性、合併症:白衣高血圧症(疑)

本症例は、R-009のHLA一致血縁であり、ドナー候補として2002年5月8日初診となった。本試験への参加同意が得られたため、適格性判定のための諸検査を実施し、同年5月31日に入院となった。入院時の血圧測定にて170/110mmHgと高値であるも、自宅では、140~150/80mmHg台であり、検診や病院のみで上昇するとのことで、白衣高血圧(疑)と診断され、その他採血検査や胸部レントゲ

ン、心電図上も異常は認められなかったため、ドナーとしての適格性に問題なしと判断された。末梢血幹細胞を採取するため、試験実施計画書の規定に従い以下の方法で採取を行った。G-CSF(グラン注) 600 $\mu$ g/day (400 $\mu$ g/m<sup>2</sup>, 1日2回)(皮下注) を同年6月3日～6月6日に投与し、6月6日、7日の2日間に渡り、末梢血幹細胞採取を採取し、採取経過、採取後経過良好にて6月8日に退院となった。採取 CD34 陽性細胞数は、6.77 $\times 10^6$ cells/患者体重[kg](BML 測定値)であった。入院期間中に確認された有害事象は、高血圧(NCI-CTC grade 1), 頭痛(grade 1), 骨関節痛(grade 1)であったが、退院後フォローアップのための6月12日外来受診時には、これらの事象は全て消失し、血液データも異常のないことを確認していた。

2003年7月10日フォローアップ目的でドナー宅へ電話連絡をしたところ、ドナーは仕事で留守であったが、ご家族より元気で生活しているとの報告を受けていた。

2004年10月フォローアップを目的とし、その後の経過を問う手紙をドナー宛に郵送したところ、11月1日の消印でドナーの夫より「ドナーが2004年8月10日にがんで死亡した」旨の返信が届いた(11月2日受領)。11月2日にドナー宅(夫)へ確認の電話を入れたところ、2004年7月の検査にて結腸癌を発症していると分かり、地元の病院へ入院していたが、2004年8月10日死亡されたとのことであった。

入院先での加療など、情報の提示に関するご家族からの了解が得られず、これ以上の情報収集は不可能であった。

<本症例の結腸癌発症に対する G-CSF、末梢血幹細胞採取の関与について>本症例のドナーとしての適格性に問題はなく、末梢血幹細胞動員に引き続き末梢血幹細胞採取を行ったことは妥当であったと判断する。ドナーが末梢血幹細胞採取後2年後に結腸癌を発症したことに関して、末梢血幹細胞採取のための各種操作が原因になった可能性(関連性)を否定することは出来ない。家族から直接調査の同意を得ることが出来ない以上、これ以上の調査が不可能な状態である。

<本件に関する試験の継続・中止に関する最終的な判断:試験は継続とし、試験実施計画書の変更は不要>

理由:末梢血幹細胞採取のドナーの適格性には問題が無かったことが確認できており、また、結腸癌が近年増加傾向にある癌種の1つであり、末梢血幹細胞採取の有無に関らず発症した可能性は十分に考えられる。このドナーが原病の増悪により死亡したのか、加療の副作用により死亡したのか確認できていないが、いずれにしても、癌発症と末梢血幹細胞採取の因果関係が明確でなく、現時点ではこれを裏付ける十分なデータがなく、ドナー登録を行う造血幹細胞移植学会よりの中止の勧告がない状況で、試験を即座に中止すべきというものではないと考えられる。但し、今後もドナーの発癌や死亡などについては、情報収集に努める必要があると考える。

#### <参考資料>

##### 付録 14.3.3.1 死亡症例の詳細な経過

### 12.3.2.2 重篤な有害事象の叙述

2005年3月末までに重篤な有害事象が発現した患者16症例(32件)及びドナー1症例(1件)について、以下に叙述する。

#### 【患者】

##### (1) R-004

###### <高カリウム血症:day19発現>

原因:複数の抗生物質と免疫抑制剤(CsA)の併用に伴い、腎障害の悪化が原因となり、高カリウム血症を来したものと判断された。他の試験薬剤(メソトレキセート、フルダラビン、ブスルファン)との因果関係は否定できないと判断された。

処置:利尿剤投与による速やかな改善が認められず(利尿剤投与後:K=6.3)、キレート剤使用にて、4日後回復(K=4.8)した。

###### <高カリウム血症、血中クレアチニン上昇(軽微):day42発現>

原因:免疫抑制剤(CsA)による腎障害に伴うものと考えられた。他の試験薬剤:メソトレキセート、フルダラビン、ブスルファンとの因果関係は否定できないと判断された。

処置:補液、利尿剤、キレート剤の使用により、14日後に回復(K 4.5)した。

##### (2) R-005

###### <間質性肺炎 低酸素症:day121発現>

原因:免疫抑制剤(CsA)に関しては、減量しながらも移植後99日まで継続投与していたが、これを中止したのをきっかけに、ドナー由来の免疫系が活性化され、GVHD様の病態を引き起こし、肺病変に関与したという可能性が考えられた。

処置:本症例は、12.3.2.1 死亡症例の叙述(3)に、前述したように、BOOPを疑い、ステロイド投与を行った症例である。人工呼吸器管理下でステロイドパルス療法を行った後ステロイド漸減中に再増悪し、day169に死亡した。

##### (3) R-006

###### <成人呼吸窮迫症候群(Adult Respiratory distress syndrome: ARDS):day189発現>

原因:臨床的に敗血症が疑われた。試験薬剤とは関連無いと判断された。

処置:対症療法と抗生剤で(酸素投与は必要なし)、3日後に回復した。

##### (4) R-009

###### <BO(閉塞性細気管支炎):day181発現>

###### <BO 急性増悪、低酸素血症:day271発現>

###### <消化管出血:day306発現>

###### <細菌性肺炎疑い、BO増悪:day336発現>

本症例は、12.3.2.1 死亡症例の叙述(6)に前述したように、移植後約半年後に移植関連の肺合併症(BO)を認めた症例である。呼吸器管理中に消化管出血や感染症(疑い)の合併をきたし、出血に関しては胃内視鏡検査にて十二指腸潰瘍を認め出血源と判断した。

BO に対するステロイドを中心とした治療と、出血に対する対症療法としての輸血(MAP、PC、FFP)、抗菌剤にて処置されたが、2ヵ月後に悪化し死亡した。

#### (5) R-013

<血尿:day127 発現>

原因:アデノウイルスによる出血性膀胱炎

処置:鎮痛剤(ペンタジン)、利尿剤(ラシックス)、ウブレチドにより対処され、2ヶ月後に回復した。

<好中球減少を伴わない感染:day137 発現>

<アシドーシス:day137 発現>

<ARDS:day137 発現>

原因:臨床的に敗血症性ショックと考えられた。

処置:ICUに転棟し、抗生剤の変更、エンドトキシン吸着などを実施し、アシドーシスは4日後、ARDSは5日後、好中球減少を伴わない感染は12日後に回復を確認した。

<3度 A-V block:day225 発現>

原因:特発性。イトリゾール、ウブレチド、ゾビラックスの副作用である可能性が高いと考えられた。

処置:恒久式ペースメーカーを挿入し、1ヶ月後に軽快を確認した。

#### (6) R-016

<低酸素血症、一秒量の低下、BO 疑い:day309 発現>

原因:原因不明であるが、GVHD、感染症、原疾患の可能性があると考えられた。

処置:輸血(MAP、PC)により1ヶ月後に軽快を確認した。

#### (7) R-017

<菌血症(好中球減少を伴わない感染):day92 発現>

原因:血培にて P.aeruginosa。GVHD による腸粘膜障害が原因と考えられた。

処置:抗生剤(CAZ、AMK→PAPM/BM)投与にて、4日後に回復した。

<全身性アデノウイルス感染症:day167 発現>

本症例は 12.3.2.1 死亡症例の叙述(4)に前述したように、重度(grade III)の急性 GVHD の発現後、各種感染症を合併し、これが原因で死亡した症例である。

#### (8) R-021

<汎血球減少症:day133 発現>

原因:原因不明だが、GVHD、感染症、原疾患などの可能性があると考えられた。

処置:輸血(MAP、PC)による対症療法で1ヶ月後(死亡時)に軽快を確認した。

<腎機能障害:day133 発現>

<意識レベル低下:day133 発現>

本症例は 12.3.2.1 死亡症例の叙述(1)に前述したように、混合キメラに対して DLI を施行した後、GVHD を合併した症例である。腎機能障害については、原因薬剤として抗生剤(アミノグリコシド)が疑われ、意識障害については、免疫抑制剤(CsA)が原因薬剤として疑われた。2 週間後に死亡した。

(9) R-022

<ステロイドによる糖尿病性ケトアシドーシス:day113 発現>

原因:既往歴に DM を認めなかった。ステロイド使用に伴う DM を合併したものと考えられた。(発現時、メドロール錠 40mg/day)

処置:ステロイド減量、インスリン投与にて処置され、14 日後に回復した。

<全身痙攣:day128 発現>

原因:真菌(カンジダ菌)による脳感染と診断された。診断は、開頭生検によるものである。

処置:ジアゼパム、フェニトイン、感染症の治療にて 1 日後に回復を確認した。

(10) R-023

<帯状疱疹:day124 発現>

原因:感染症(移植に伴う既知の合併症)と考えられた。

処置:抗ウイルス剤(ゾビラックス)投与と、疼痛管理目的の星状神経節ブロックにて対処され、8 ヶ月後に軽快を確認した。

(11) R-027

<白血病による死亡:day306 発現>

本症例は、12.3.2.1 死亡症例の叙述(5)に前述したように、白血病の再発により死亡した症例である。

(12) R-028

<GVHD:day94 発現>

<敗血症、多臓器不全:day145 発現>

本症例は、12.3.2.1 死亡症例の叙述(2)に前述したように、重度(grade III)の急性 GVHD の経過中に、感染症、多臓器不全を併発し、死亡した症例である。

(13) R-029

<真菌肺炎疑い:day122 発現>

原因:有害事象発現に先立ち GVHD の発症を認めており、免疫抑制剤(CsA)自身による免疫抑制作用が関与した可能性も否定できないが、主因は GVHD 及びそれに伴う免疫回復遅延と考えられた。

処置:抗真菌剤(ファンガード、ファンギゾン)投与にて対処され、40 日後に回復を確認した。

(14) R-030

<血小板減少:day85 発現>

原因:特発性血小板減少性紫斑病

処置:輸血(PC)、 $\gamma$ グロブリン大量療法(ベニロン注)にて対処され、15 日後に回復を確認した。



#### <GVHDによる食欲不振 day324 発現>

原因:慢性 GVHD の症状であると考えられた。

処置:GVHD 治療、高カロリー輸液により対処され、40 日後の評価時点で不変を確認している。

#### (15) R-031

##### <心膜液/心膜炎:day141 発現>

原因:ウイルス感染を疑ったが、ウイルスは同定できなかった。薬剤に起因するものである可能性は低いと考えられた。

処置:心のう dre ナージにより、14 日後に回復を確認した。

#### (16) R-038

##### <脳出血:day200 発現>

原因:凝固系異常はなく、免疫抑制剤(CsA)による高血圧が脳出血の一因となった可能性は否定できないと評価された。

処置:挿管管理にて血圧コントロール、輸血(PC)、グリセオール等による保存療法を行い、1 ヶ月後に軽快した。

#### 【ドナー】

##### (1) D-009

##### <結腸癌:day819 発現>

本ドナーは、12.3.2.1 死亡症例の叙述(ドナーの 1)に前述したように、末梢血幹細胞採取後約 2 年経過後に結腸癌を発症し、死亡した症例である。末梢血幹細胞採取のための G-CSF による末梢血幹細胞の動員や採取そのものが結腸癌に関与した可能性は不明である。また、死因が進行がんによるものか、癌治療のための化学療法などの副作用によるものか、などに関する情報入手について、家族の協力が得られなかった症例であり、詳細な分析は出来なかった。

#### 12.3.2.3 重要な副作用の叙述

2005 年 3 月末現在までに重要な副作用が発現した患者 15 症例(43 件)及びドナー 1 症例(1 件)について、以下に叙述する。

43 件の有害事象のうち、最も頻度の多かったものは、臨床検査異常 25 件で、生化学データの異常が 26 件と大部分を占めた。内訳は、ビリルビン・トランスアミナーゼ(GOT/GPT)・LDH・ $\gamma$  GTP などの肝機能関連の異常値 10 件、アルブミン・トリグリセリド、高尿酸血症など代謝系異常値 4 件、クレアチニンなど腎機能関連の異常値 2 件、ナトリウム・カリウム・リン・マグネシウム・カルシウムなどの電解質異常 9 件となっていた。血算の異常(血小板数)は 1 件であった。臨床検査値の異常値は、半数以上が前処置関連して発現したものであり、移植後 30 日以内の早期に認められていた。これに次いで、GVHD によるもの、免疫抑制剤の副作用によるものの発現が比較的多く認められた。25 件の臨床検査値有害事象のうち、12 件については無治療で経過観察された。残る 14 件の重要な副作用については、大部分が、外用薬、電解質

異常に対する電解質補正、肝庇護剤、尿酸排泄剤、血漿分画製剤、輸血など、内科一般診療で用いられる薬剤にて対処されており、唯一 grade 3 以上の急性 GVHD を発現したことによる肝機能異常を認めた症例のみ、GVHD 治療(ステロイドの全身投与)が施されていた。また、25 件の臨床検査値の異常については、悪化や死亡は認められなかった。

次に頻度の多かった重要な副作用は、静脈炎(血管炎)8 件であった。いずれも前処置開始から移植後 10 日以内に認められており、全て外用薬剤による対症療法で処置され、軽快または消失の転帰をたどった。

口内炎や食道炎などの粘膜障害がこれに続き、5 例認められた。このうち 4 例は、移植前処置による粘膜障害であり、移植後 10 日以内の早期に発現していたが、1 例は、ウイルス感染に伴う粘膜障害であり、移植後 100 日以降の発現を認めた。移植前処置に関連した粘膜障害に対しては、外用薬剤、鎮痛剤などによる対症療法を受けており、いずれも速やかに消失していたが、ウイルス感染に伴う粘膜障害症例については、抗ウイルス剤による根本治療が施され、消失するまでに 1 ヶ月以上かかっていた。

出血性膀胱炎、菌血症などの感染症は 2 件認められ、抗菌剤や補液による利尿などの治療を受けていた。

薬剤による副作用が原因と考えられる高血圧や精神障害の重要副作用を 1 件認め、原因薬剤の除去と共に降圧剤や鎮静剤などの対症療法が施されていた。

ドナー 1 症例(D-006)に総ビリルビン値上昇が 1 件認められた。G-CSF 投与の 2 日後に発現したが、その 2 日後に無処置で回復し、G-CSF によるものと考えられた。

以下に重要な副作用の原因及び処置に関する一覧を添付する。

表 12.3.2.3a 重要な副作用の原因及び処置に関する一覧

登録番号	有害事象名	発現日(day)	重篤度	NCI-CTC grade	転帰	原因	処置	消失
R-002	総ビリルビン値上昇	-3	重要(軽微)	2	消失	前処置, CsA	なし	2ヶ月後回復
R-002	静脈炎、皮膚局所の障害	1	重要(軽微)	2	消失	カテーテル挿入	リパオールガーゼ	4日後回復
R-002	静脈炎	5	重要(中等度)	2	消失	前処置、静注刺激	リパオールガーゼ	11日後回復
R-003	低アルブミン血症	3	重要(軽微)	2	消失	前処置	ブミネート	11日後回復
D-006	総ビリルビン値上昇	2 <small>α-CSF投与後</small>	重要(軽微)	2	消失	G-CSF	なし	2日後回復
R-006	低Na血症	-6	重要(軽微)	3	消失	前処置	10% NaCl	1ヶ月後回復
R-003	高カリウム血症	21	重要(軽微)	2	消失	前処置	なし	3日後回復
R-004	菌血症	5	重要(中等度)	3	消失	S.maltophilia	抗生剤、対症療法	14日後回復
R-003	肝機能異常	26	重要(軽微)	2 3	消失	GVHD	ウルソ	20日後回復
R-004	低Na血症	10	重要(軽微)	3	消失	口内炎により経口摂取困難	10% NaCl	6日後回復
R-006	低Na血症	4	重要(軽微)	3	消失	前処置	10% NaCl	30日後回復
R-006	総ビリルビン上昇	10	重要(軽微)	2	消失	前処置	なし	5日後回復
R-006	口内炎	10	重要(中等度)	3	消失	MTX	うがい、補液	11日後回復
R-006	低リン血症	13	重要(中等度)	3	消失	CsA、口内炎による経口摂取低下	補液	4日後回復
R-006	低Mg血症	13	重要(中等度)	2	消失	CsA、口内炎による経口摂取低下	補液	4日後回復
R-005	高トリグリセリド血症の増悪	14	重要(軽微)	2	軽快	前処置、もともと高値であった	なし	3ヵ月後軽快
R-004	クレアチニン値上昇	20	重要(中等度)	2	消失	前処置、CsA・抗生剤による腎障害	なし	10日後回復
R-004	口内炎	6	重要(中等度)	3	消失	前処置	うがい、軟膏	30日後回復
R-006	低Ca血症	19	重要(軽微)	2	消失	前処置、CsA、口内炎による経口摂取低下	なし	3日後回復
R-008	血管炎	5	重要(軽微)	2	消失	前処置	リパオールガーゼ	5日後回復
R-009	静脈炎	-5	重要(軽微)	2	消失	前処置	リパオールガーゼ	5日後回復
R-009	静脈炎	0	重要(軽微)	2	消失	前処置	リパオールガーゼ	2日後回復
R-009	静脈炎	10	重要(軽微)	2	消失	前処置	リパオールガーゼ	4日後回復
R-005	高尿酸血症	79	重要(軽微)	1	消失	CsAによる腎毒性	ザイロリック	14日後回復
R-009	肝機能障害	70	重要(軽微)	2 3	消失	GVHD	なし	14日後回復
R-013	高カリウム血症	-3	重要(軽微)	2	消失	前処置	補液変更	3日後回復
R-013	表在性静脈炎、皮膚炎	3	重要(軽微)	2	軽快	前処置、前回化療時の再燃	軟膏、滅菌ガーゼ	25日後軽快
R-015	トランスアミンナーゼ上昇	0	重要(軽微)	3 3	消失	前処置	なし	17日後回復
R-015	口内炎	8	重要(軽微)	2	消失	前処置	うがい、口腔ケア	12日後回復
R-016	静脈炎	-6	重要(軽微)	2	消失	サーフロー挿入	滅菌ガーゼ	3日後回復
R-016	高ビリルビン血症	4	重要(軽微)	2	消失	前処置	なし	10日後回復
R-016	口内炎	10	重要(軽微)	3	消失	前処置	うがい、ポントール、モルヒ	9日後回復
R-013	高血圧、錯乱	91	重要(中等度)	3	軽快	ステロイド	アダラート	7日後軽快
				3	消失	ステロイド、モルヒネ	セレネース、ロヒプノール、コントミン	4日後回復
R-013	クレアチニン上昇	122	重要(軽微)		消失	感染症、GVHD、長期の抗菌剤・CsA投与	補液	4ヶ月後回復
R-022	総ビリルビン値上昇	3	重要(軽微)	2	消失	前処置	なし	11日後回復
R-017	高ビリルビン血症	96	重要(軽微)	2	不変	GVHD	ウルソ	1ヶ月後不変
R-017	低アルブミン血症	91	重要(軽微)	2	不変	GVHD	ブミネート	2ヶ月後不変
R-017	血小板減少	96	重要(軽微)	4	軽快	合併症(菌血症)	PC輸血	2ヶ月後軽快
R-024	低ナトリウム血症	-3	重要(軽微)	4	消失	前処置、嘔吐に伴う喪失及び摂取不足	補液	2日後回復
R-026	注射部位の反応	-7	重要(軽微)	2	消失	カテーテル挿入	リパオール湿布	17日後回復
R-024	肝機能障害(GOT上昇、GPT上昇)	58	重要(軽微)	2 3	軽快	GVHD	GVHD治療	40日後軽快
R-021	出血性膀胱炎(ウイルス性)	136	重要(軽微)	3	不変	感染症(BKウイルス)	輸液にて利尿	13日後不変
R-029	ヘルペス感染による食道炎	103	重要(中等度)	3	消失	感染症(ヘルペス)	アシクロビル	40日後回復
R-039	T-Bil↑、LDH↑、γ-GTP値上昇	0	重要(軽微)	3	消失	前処置、もとよりの肝機能低下に加えCsAの関与	なし	17日後回復
				2	不変	前処置、GVHD、生着によるもの	なし	3ヶ月後不変
				3	消失	前処置	なし	10日後回復

### 12.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の分析及び考察

#### 12.3.3.1 死亡症例の分析及び考察

本試験に登録された全 30 例の観察期間は、中央値[範囲] 355[149-368]日であった(但し、R-002, R-011 については、頻回なる督促をするも、移植後 180 日までの長期-1 症例報告書が回収できず、電話による問合せにて最終転帰を確認した)。

12.3.2.1 死亡症例の叙述 及び付表 16.2.9.4 死亡症例の詳細な経過 に詳述したように、本試験では、試験開始以降、移植後 1 年以内に 6 症例の患者死亡が確認された。

死亡 6 症例の人口統計学的データ、及びその他の移植前データを以下に示す。

原疾患は、AML4 例、MDS2 例であり、性別は男性 4 例、女性 2 例であり、特に偏りは認められなかった。GVHD 予防薬剤の割付群は、CsA 単独群 4 例、CsA+MTX 併用群 2 例であり、一方の群に死亡例が多く発生しているなどの問題は無かった。

死亡 6 症例の患者の年齢の中央値[範囲]は、57.0[53.0-60.0]歳であり、全 30 症例の中央値[範囲] 58.5[51.0-68.0]歳と比べて差異は認められなかった。同様に、身長・体重のそれぞれの中央値[範囲]は、166.0[149.0-175.0]cm, 64.5[52.0-78.0]kg であり、全 30 症例の中央値[範囲] 162.5[145.0-175.0]cm, 61.0[46.0-81.0]kg と比べると、やや大きい、あるいは重い傾向が見られるが、死亡 6 症例の男性の比率が多いことを併せると、差異はないと判断できた。

一方、ドナー 6 症例の性別は、男性 4 人、女性 2 人であった。年齢、身長、体重の各々の中央値[範囲]は、順に 57.0[53.0-60.0]歳、162.5[145.0-175.0]cm, 61.0[46.0-81.0]kg であり、全 30 ドナーの中央値[範囲] 55.5[42.0-68.0]歳、158.6[147.0-174.0]cm, 58.0[39.0-89.0]kg と比べて、差異はないと判断できた。

死亡 6 症例の有効性データについて分析する。いずれも移植後 100 日以内の短期観察期間中の経過は良好であった。全 6 例で移植後 28 日以内の好中球の生着(中央値[範囲]) 13(10-18)日、及び血小板の生着(中央値[範囲]) 19.5(11-22)日を認めた。生着がやや遅めであった R-027 以外は移植直後の骨髄抑制時期の感染症の合併も認めなかった。完全キメラ達成は R-021 で 100 日までに認められなかったが、残る 5 症例では、速やかな完全キメラ到達を認めていた。R-021 についても、免疫抑制剤の中止に引続き DLI を施行した後、速やかな完全キメラ到達を認めた。day100 の時点で原疾患の改善を認めなかった 1 例(R-027)を除き、いずれも死亡までの評価において、再発を確認したことは無かった。

死亡 6 症例の安全性データについて分析する。前処置毒性は、1 症例(R-027)で、腎毒性・肝毒性・中枢神経毒性・口腔粘膜毒性の 4 器官もの毒性を認め、2 症例(R-017, R-21)でそれぞれ消化管毒性、口腔粘膜毒性を認めていたが、いずれも最悪 grade 1 または 2 の軽微なものであった。急性 GVHD に関して、100 日以内に完全キメラが得られなかった R-021 を除く 5 例全例で 100 日以内に grade 2 以下の急性 GVHD を認めた(但し、R-028 については、day92 の時点では急性 GVHD 疑い、grade 0 との診断であった)。また、6 例中 4 例で慢性 GVHD の発現を認め、うち 3 例が extensive type であった。

慢性 GVHD を認めた 4 例中 3 例(R-009, R-017, R-028)は、GVHD 治療中に感染症などを併発し、これが死因となっていた。Akpek G ら<sup>55</sup>によれば、慢性 GVHD の診断 10 年後の再発による死亡を除外した生存率は 51%、primary treatment が不成功に終わった場合、予後は更に悪く 39%であると報告しており、死因の多くは慢性 GVHD 経過中に合併した感染症によるものであると報告しているが、本試験の結果からも同様の傾向が見られた。

間質性肺炎で死亡した 1 例(R-005)について分析する。造血幹細胞移植後の呼吸器合併症として、間質性肺炎は 40%程度で発生するとの報告がある<sup>56,57</sup>。原因は不明であるが、造血幹細胞移植の場合は、

薬剤により肺の障害と慢性 GVHD などの免疫学的機序の関与が考えられている。本症例の場合、免疫抑制剤である CsA に関しては、減量しながらも day99 までは継続投与していたのを中止したことをきっかけに、ドナー由来の免疫系が活性化され、GVHD 様の病態を引き起こし、肺病変に関与したという可能性が考えられる。BOOP は、ステロイド治療によく反応するとされ、70%程度の高い治癒率を報告しているものもあるが<sup>58</sup>、移植後の BOOP は予後が悪いとして 21%の死亡率を報告しているものもある<sup>59</sup>。いずれにしても移植治療後の同種免疫の機序による呼吸器合併症が発現する可能性は不可避であり、本症例は不幸な転帰をたどったが、本試験において過去の知見と比較して、高頻度で発現しているという事実は無かった。

DLI 施行後に死亡した 1 例(R-021)について分析する。本症例は移植後 100 日以内に完全キメラに到達せず、免疫抑制剤を減量、中止した後、DLI が施行された症例である。DLI による移植片拒絶抑制効果が認められたものの、同時にドナー由来の免疫系が活性化され、その後重度の急性 GVHD 様の病態を認めた。ステロイドを含めた GVHD の治療中に感染症を合併し死亡した。GVHD そのものによる免疫不全状態と免疫抑制下に発生した造血障害、感染症が複雑に絡んだ病態であり、移植後合併症としては不可避のものであると考えられた。

原病の再発により死亡した 1 例(R-027)について分析する。成人 HLA 適合同胞間同種移植の病型別 5 年生存率は日本造血幹細胞移植学会に登録されたデータ(平成 12 年度全国調査報告書<sup>60</sup>)によれば、MDS RAEB(n=58)は 41%と報告されている。本試験で MDS RAEB として登録された症例は、全 30 例中 6 症例であり、うち 1 例が移植後 1 年以内に死亡したが、もともと予後の悪い原疾患であり、不可避であると考えられた。また、本試験に限り特別高頻度で発現したということも無かった。

早期に再発を確認し長期間の入院を要した 1 症例(R-027、初回入院期間は 254 日)を除く 5 症例の初回入院期間は中央値[範囲]が、移植後 30[29-66]日であり、いずれも移植後 100 日以降の死亡であることから、本試験薬剤による移植後 100 日以内の短期的な毒性は低いことが示された。また、死亡 6 症例に関する詳細な分析の結果、いずれも造血幹細胞移植後に典型的に認められる合併症、原疾患の増悪が死因となっており、本試験で採用した移植前処置療法、あるいは GVHD 予防法に特化したと考えられるものは無いと考えられた。死亡率に関して、全 30 例中 6 例が死亡したという結果は、ミニ移植の 1 年生存率が 40-70%程度と報告されている結果<sup>21,36,61-72</sup>と比較しても、十分に妥当な数字であると考えられる。

以下に死亡 6 症例及びドナーの人口統計学的データ及びその他の移植前データ、死亡 6 症例の有効性データ及び安全性データの結果を示す。

表 12.3.3.1a 死亡6症例及びドナーの人口統計学的データとその他の移植前データ

登録番号	医療機関名	治療薬剤群	性別	年齢(歳)	身長(cm)	体重(kg)	診断病名	レシズエント合併症	レシズエント既往歴	(ドナー)		トナー合併症	トナー既往歴	CD34+細胞数	CD3+細胞数	(受者)血液型	(ドナー)血液型	移植日	死亡日(移植後日数)	
										性別	年齢									
R-005	国立がんセンター中央病院	CSP単薬群	男	60	171	71	AML(M2)第1寛解期	有 高TG血症、尿管炎、肺炎	有 肺炎(重症性肺炎)、狭心症(2002/1/31、2/22のみ症状あったが、以後再発なし)糖尿病	女	55	162	57	無	有 虫垂炎1983年(17才)Dope、治癒	RH++ B	RH++ B	4/8/2002	9/24/2002 (day 189)	
R-009	国立がんセンター中央病院	CSP単薬群	男	52	167	54	AML(M2)第1寛解期	有 十二指腸潰瘍	無	女	55	155	58	有 白血高血圧症頭痛症	無	有	RH++ A	RH++ A	6/19/2002	6/8/2003 (day 354)
R-017	虎ノ門病院	CSP単薬群	男	59	184	68	MDS(RAEB)	有 慢性皮膚炎	有 大腸がん、子宮筋腫(48才)	男	64	160	57	有 急性性器腫瘍、高尿酸血症、副腎不全、糖尿病	有 胃潰瘍	有	RH++ A	RH++ AB	11/11/2002	5/17/2003 (day 187)
R-021	虎ノ門病院	MTX併用群	女	55	149	52	AML(M3)第2寛解期	無	有 子宮筋腫(48才)	男	68	157	57	無	有 扁桃腺切除(30才)、apoe opε(40才)	有	RH++ A	RH++ A	1/17/2003	6/15/2003 (day 149)
R-027	石川国立中央病院	MTX併用群	男	53	175	78	MDS(RAEB)	有 白内障	有 肺炎(32才)、胃潰瘍(62才)	男	44	167	54	無	有 急性腎臓炎1995年	有	RH++ B	RH++ B	6/26/2003	4/21/2004 (day 308)
R-028	富山国立中央病院	CSP単薬群	女	59	154	61	AML(M2)第1寛解期	有 結膜炎	有 子宮筋腫(54才)、高血圧(57才)	男	53	168	89	無	有 3年前不整脈	有	RH++ A	RH++ B	6/18/2003	11/16/2003 (day 151)

表 12.3.3.1b 死亡6症例の有効性データ

登録番号	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		最終観察日		
			day90	day180	day90	day180	再発の有無	再発確認日	最終観察日	転帰	
			完全寛解	死亡のため評価できず	完全寛解	day180	day90	day180	再発の有無	再発確認日	最終観察日
R-005	好中球500	11日	完全寛解	死亡のため評価できず	完全寛解	day180	無	93日	169日	死亡	合併症の悪化
R-009	血小板20000	10日	完全寛解	完全寛解	完全寛解	day180	無	175日	354日	死亡	GVHD
R-017		14日	完全寛解	死亡直前のため施行せず	完全寛解	day180	無	91日	187日	死亡	GVHD、合併症の悪化、感染症
R-021		14日	完全寛解	死亡のため評価できず	完全寛解	day180	無	115日	149日	死亡	感染症
R-027		18日	非寛解	非寛解	非寛解	day180	有	266日	306日	死亡	原疾患の再発(悪)
R-028		12日	完全寛解	死亡のため評価できず	完全寛解	day180	無	90日	151日	死亡	GVHD、合併症の悪化、感染症

表 12.3.3.1c 死亡6症例の安全性データ

CaseID	登録番号	本登録 適格性	治療群	性別	年齢	診断名	分類	病期 第2寛解期 第1寛解期	前処置毒性		感染症				急性GVHD				慢性GVHD																					
									有無	起回箇	発現日	最終 発現日	転帰	発現日	最終 発現日	転帰	出現臓器	出現臓器	発現日	消失日	転帰	出現臓器	出現臓器	発現日	消失日	転帰	出現臓器	出現臓器	発現日	消失日	転帰	出現臓器	出現臓器	発現日	消失日	転帰	出現臓器	出現臓器		
4	005-C	適格	CSP単独群	男	60	AML	M2	第2寛解期		有	不明	92日	継続	不寛	91日	70日	65日	消失	皮膚	皮膚	217日	354日	継続	口腔、肝、体重量減少、全身状態	口腔、肝、体重量減少、全身状態	217日	354日	継続	口腔、肝、体重量減少、全身状態	口腔、肝、体重量減少、全身状態	217日	354日	継続	口腔、肝、体重量減少、全身状態	口腔、肝、体重量減少、全身状態	217日	354日	継続	口腔、肝、体重量減少、全身状態	口腔、肝、体重量減少、全身状態
7	008-C	適格	CSP単独群	男	52	AML	M2	第1寛解期		有	CMVアンチゲンM7	92日	継続	不寛	91日	70日	65日	消失	皮膚	皮膚	217日	354日	継続	口腔、肝、体重量減少、全身状態	口腔、肝、体重量減少、全身状態	217日	354日	継続	口腔、肝、体重量減少、全身状態	口腔、肝、体重量減少、全身状態	217日	354日	継続	口腔、肝、体重量減少、全身状態	口腔、肝、体重量減少、全身状態	217日	354日	継続	口腔、肝、体重量減少、全身状態	口腔、肝、体重量減少、全身状態
16	017-C	適格	CSP単独群	男	59	MDS	RAEB		消化管毒性(悪悪Grade1, 3~2日)	有	真菌(疑)	98日	継続	不寛	91日	46日	91日	継続	皮膚、肝、消化管	皮膚、肝、消化管	122日	179日	継続	口腔、肝、体重量減少、全身状態	口腔、肝、体重量減少、全身状態	122日	179日	継続	口腔、肝、体重量減少、全身状態	口腔、肝、体重量減少、全身状態	122日	179日	継続	口腔、肝、体重量減少、全身状態	口腔、肝、体重量減少、全身状態	122日	179日	継続	口腔、肝、体重量減少、全身状態	口腔、肝、体重量減少、全身状態
19	021-M	適格	MITX併用群	女	55	AML	M3	第2寛解期	口腔粘膜毒性(悪悪Grade2, 6~13日)	有	不明	85日	継続	軽快	95日	74日	95日	消失	皮膚	皮膚	120日	300日	継続	口腔、肝、体重量減少、全身状態	口腔、肝、体重量減少、全身状態	120日	300日	継続	口腔、肝、体重量減少、全身状態	口腔、肝、体重量減少、全身状態	120日	300日	継続	口腔、肝、体重量減少、全身状態	口腔、肝、体重量減少、全身状態	120日	300日	継続	口腔、肝、体重量減少、全身状態	口腔、肝、体重量減少、全身状態
29	027-M	適格	MITX併用群	男	53	MDS	RAEB		腎毒性(悪悪Grade1, 8~>20日) 肝毒性(悪悪Grade1, 18~>20日) 中枢神経毒性(悪悪Grade1, 13~14日) 口腔粘膜毒性(悪悪Grade2, 9~15日)	有	不明	11日	20日	消失	95日	74日	95日	消失	皮膚、消化管	皮膚、消化管	120日	300日	継続	口腔、肝、体重量減少、全身状態	口腔、肝、体重量減少、全身状態	120日	300日	継続	口腔、肝、体重量減少、全身状態	口腔、肝、体重量減少、全身状態	120日	300日	継続	口腔、肝、体重量減少、全身状態	口腔、肝、体重量減少、全身状態	120日	300日	継続	口腔、肝、体重量減少、全身状態	口腔、肝、体重量減少、全身状態
26	028-C	適格	CSP単独群	女	59	AML	M2	第1寛解期		有	不明	82日	継続	軽快	92日	92日	92日	継続	消化管	消化管	118日	149日	継続	口腔、肝、体重量減少、全身状態	口腔、肝、体重量減少、全身状態	118日	149日	継続	口腔、肝、体重量減少、全身状態	口腔、肝、体重量減少、全身状態	118日	149日	継続	口腔、肝、体重量減少、全身状態	口腔、肝、体重量減少、全身状態	118日	149日	継続	口腔、肝、体重量減少、全身状態	口腔、肝、体重量減少、全身状態

注 R-028 における、day92 の急性 GVHD の評価は急性 GVHD の疑いであり、確定診断なされていなかったため、grade 0 と評価された。

### 12.3.3.2 重篤有害事象及び重要副作用に関する分析及び考察

#### 12.3.3.2.1 重篤有害事象に関する分析及び考察

本試験観察期間中に発現した重篤有害事象について分析する。

2003年11月に本試験を開始して以来、2005年3月末までに、患者16症例に32件、ドナー1症例に1件の重篤有害事象が発現した。免疫抑制剤の使用による既知の副作用(腎障害)に起因する電解質異常、GVHD治療薬として使用したステロイド剤によると考えられる精神症状、抗菌剤などによる副作用と考えられる不整脈、免疫抑制剤による既知の副作用(高血圧)に起因する脳出血や意識障害など、造血幹細胞移植領域でよく用いられる薬剤の副作用に由来すると考えられる事象7件が認められた。また、移植関連の肺合併症として知られる事象が重篤有害事象として報告されるケースが4件認められた。このうち1件は、人工呼吸器管理下という強いストレス下にあり、消化管出血を併発した。また、移植に伴う免疫不全状態から、感染症を併発し、重篤有害事象として報告されるケースが8件認められた。これらの症例のうち、感染症(敗血症)に伴うアシドーシス、ARDS、全身痙攣などを併発しているものもあった。その他、血液毒性が2件、移植合併症としてよく知られているGVHDが2件報告された。6例については、死亡の転帰をとったが、12.3.3.1 死亡症例の分析及び考察の項に記載したように、いずれも移植では予測されるものが死因となっており、本試験の方法論に特化したものではないと考えられた。

#### 12.3.3.2.2 重要副作用に関する分析及び考察

次に重要な副作用について分析する。同時期に患者15症例に43件、ドナー1症例に1件の重要な副作用の発現が報告された。臨床検査値異常が最も多く発現し、いずれも移植後30日以内に移植後早期、すなわち前処置療法に伴う毒性発現時期に認められた。12.3.2.3 重要な副作用の叙述に前述したとおり、この中には、緊急介入的な治療を要さない、あるいは無処置により経過観察されるだけの軽微な事象も含まれていたが、前処置療法開始時期から十分な時間を経っていないため、試験薬剤との因果関係が明らかでない場合であっても、因果関係が否定できない「副作用」としての報告が強いられた可能性があった。次に静脈炎の発現が多く認められた。いずれも外用薬剤による対症療法のみで処置され、軽快、消失の転帰をたどっていた。前処置関連の副作用と考えられる粘膜炎や、感染症による粘膜炎も認められたが、いずれも移植領域ではよく知られる事象であり、対症療法や抗菌薬による治療で軽快していた。移植に関連した感染症や移植に関連して使用された薬剤による副作用と考えられる事象の発現も認めたが、いずれも悪化や死亡はなかった。重篤有害事象同様、いずれの事象も本領域では予測される範囲のものだけ、本試験に特化した事象ではないと考えられた。

#### 12.3.3.2.3 安全性情報システム(急送報告システム)に関する分析及び考察

次に本試験で採用した安全性情報管理システム(急送報告システム)について分析する。

9.6 データの品質保証の項に前述したように、本試験では、重篤有害事象及び重要副作用が生じた場



合、事象が発現した試験実施医療機関より急送的に報告させるようなシステムの原案を作り、これに改良を加えていく方法で試験を遂行してきた。本項では、この有害事象急送報告システム原案の作成を通して明らかになった問題点、及び有害事象急送報告システム原案の運用を通して明らかになった問題点及び改良後の経過について、生じた事象の内容と併せて分析、考察する。

まず、本項の中で用いる安全性情報に関する用語について解説する。

#### (1) 有害事象と副作用

ICH-E2A<sup>2</sup>によれば、有害事象は、医薬品などが投与された患者または患者に生じたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候(臨床検査値の異常を含む)、症状、または病気など医療上のできごとを指し、当該医薬品との因果関係の有無は問わないものと定義されている。また、あらゆる有害事象のうち、当該医薬品などとの因果関係が否定出来ないものが副作用と定義されている。

#### (2) 予見されない副作用

予見されない副作用とは、あらゆる副作用のうち、医薬品に関する適用可能な情報(未承認医薬品では治験薬概要書、既承認医薬品では医薬品の添付文書)に記載されていないもの、或いは記載されていても、その性質や重症度が記載内容と一致しないものと薬事法上、定義されている。

#### (3) '重篤'な有害事象と'重篤でない'有害事象の別

ICH-E2A「治験中に得られる安全性情報の取扱いについて」の中で、重篤な有害事象は以下の様に定義されている。

- 1) 死亡にいたるもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 治療のため入院または入院加療期間の延長が必要なもの
- 4) 永続的または重大な障害/機能不全に陥るもの
- 5) 先天異常を来すもの
- 6) その他の重大な医学的事象(永続的な障害、機能不全に至らないような処置が必要な場合)。

企業主導の治験などでは、準拠すべきことが義務付けられている薬事法の施行規則第66条の7において、重篤有害事象の定義は、下記の如く表現がわずかに異なっている。国際標準であるICH-E2Aを和訳した審査管理課長通知「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて(薬審第277号、審査課長通知、平成7年3月20日)」との整合性を図る努力もなされており、以下に読み替えの方法を示す。

- a) 死亡(上記1)に相当)
- b) 障害(上記4)に相当)
- c) 死亡につながるおそれのある症例(上記2)に相当)
- d) 障害につながるおそれのある症例(上記6)に相当)
- e) 治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例(上記3)に相当)
- f) a)からe)までに掲げる症例に準じて重篤である症例(上記6)に相当)

g) 後世代における先天性の疾病または異常(上記 5)に相当)

#### (4) '重篤'有害事象と'重要な'副作用の別

重篤有害事象とは上記に示すように、死亡、あるいは生命・生理機能に影響を及ぼすような事象と定義する事が出来る。

一方、重要な副作用という用語は、市販後調査に端を発しており、単に毒性が強いということだけではなく、承認前からの情報では、予測できないような頻度・程度で発現し、迅速な安全対策が必要となり得るような事象のことを指す。副作用については、厚生労働省薬務局安全課長通知として「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について(薬案第 80 号、厚生省薬務局安全課長通知、平成 4 年 6 月 29 日)」が示されており、以下の 3 つのグレードが示されている。重要な副作用とは、医薬品の添付文書に副作用としての記載がなく、予期できないもの(未知の事象)で、かつ下記のグレード 2 以上(グレード 2 またはグレード 3)の副作用、及び未知・既知に関わらずグレード 3 のものを指す。

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、中等度と略す)

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

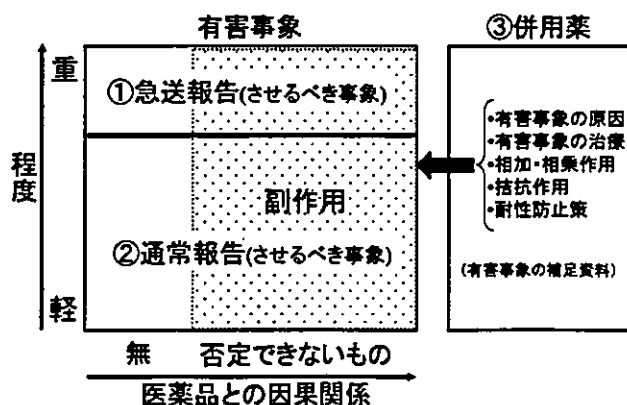
#### 12.3.3.2.3.1 有害事象急送報告システム原案の作成、及び内容

臨床試験における安全性情報は、大きく有害事象情報と、有害事象情報を考える上での補足資料としての併用薬情報に分類することが出来る。

有害事象の定義は 12.3.3.2.3 安全性情報管理システム(急送報告システム)に関する分析及び考察 の項に前述したとおりであるが、有害事象の原因医薬品の同定、及び有害事象の治療に用いた医薬品に関する情報の収集、また、医薬品の相加・相乗効果や拮抗作用、耐性防止策を検討するための情報を得る必要があることから、併用薬情報収集も必須となる。

更に、有害事象情報は、毒性の程度により下図に示すように細分化する事が出来る。

図 12.3.3.2.3.1a 臨床試験における安全性情報の分類



毒性の程度が重い、すなわち、生命や生理機能に影響を及ぼすような事象が臨床試験中に発生した場合には、患者保護の観点から臨床試験参加者に対して、即座に周知させる必要が生じるため、このような情報は、速やかに収集されるべきものとなる。これ以外の毒性の程度が比較的軽い事象については、定期的に情報収集され、周知されれば良い情報となる。そこで、前者を急送報告されるべき事象、後者を通常報告されるべき事象と分類する。

有害事象急送報告、有害事象通常報告、及び併用薬情報は、いずれも患者の安全性を確保するため、及び臨床試験の結果をより正確に解釈するために情報が収集されるべきものである。そこで、本臨床試験では、臨床試験の安全性情報をこの3つの側面に分類し、各々の安全性情報管理システムを定めて情報収集してきているが、中でも患者の安全性の面から最も重要となるのは、急送報告のためのシステム整備であり、本臨床試験全体を通じて、この急送報告管理システムの整備改良作業に力を注いできた。

以下に我々が検討を加えてきた方法論について記載する。

#### <有害事象急送報告システムの検討方法>

- (1) 本臨床試験における有害事象急送報告システムの原案(以下、有害事象急送報告システム原案と略す)を、従来企業主導の治験において用いられてきた既存の安全性情報報告規定を基に作成した。
- (2) 有害事象急送報告システム原案を、実際の運用に用いた場合に起こり得る問題点を抽出した。
- (3) 上記問題点の解決策を提案し、実際の運用を通じてその妥当性を検討した。

上記の方法論を用いて検討した結果を以下に示す前に、臨床試験における安全性情報報告規定が、臨床試験の主体者によりどの様に異なるかという点について、参考資料を提示する。

#### 【参考資料:安全性情報報告規定】

##### 1. 企業主導の臨床試験で採用している(従来の)安全性情報報告規定

###### 1-1. 企業主導の治験における安全性情報報告

###### 1-1-1. 企業主導の治験において準拠すべき安全性情報報告規定

###### (1) 薬事法(第14条第3項、第80条の2第6項)

(2) 省令 Good Clinical Practice (省令 GCP): 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(厚生省令第28号、平成9年3月27日) 第20条<sup>6</sup>

###### (3) ICH-E2A, 27 October 1994<sup>2</sup>

治験中に得られる安全性情報の取扱いについて(薬審第227号 審査課長通知 平成7年3月20日)  
上記規制によれば、治験依頼者は、当該医薬品の安全性を継続的に評価する責任を有し、当該医薬品の副作用によるものと疑われる疾病、障害または死亡の発生、当該医薬品の使用によるもの等が疑われる感染症の発生、その他有効性及び安全性に関する事項、その他治験を適正に行うために重要な情報を知った時は、実施医療機関の長及び治験責任医師、厚生労働大臣など適切な関係者に情報を提供しなければならないとされている。

###### 1-1-2. 企業主導の治験における急送報告の対象と報告期限について

前述(1-1-1)の規定によれば、有害事象の中でも毒性の程度が重く、速やかに関係者に周知されなければならないような有害事象である急送報告すべきと考えられる報告対象及び、各々の厚生労働大臣への報告期限について、以下の考え方が示されている。

#### (1) 重篤で予測できない副作用

副作用や感染症の自発報告、臨床試験、疫学研究、出版物からの情報などの全てが含まれる。

このうち、死亡または生命を脅かすような事象については、極めて迅速な情報収集が必要であるとの考え方から、当該企業が知り得た日から7日以内のできるだけ早い時期に電話またはFAX等で報告し、続いて詳細な情報入手し、更に8日以内(計15日以内)に報告しなければならない事が規定されている。

一方、上記に該当しないその他の重篤で予測できない副作用については、以下に示す(2) その他の事象と同様の取扱いを行う事が規定されている。

#### (2) その他

「予測される」重篤な副作用は原則として急送報告の対象とはならないが、その発現頻度が臨床的に重要と判断されるほど増加した場合は急送報告の対象となる。また、生命を脅かすような疾患に使用される医薬品が有効性を有しない場合も急送報告の対象となる。

死亡または生命を脅かす重篤で予測できない副作用以外の事象については、当該企業が知り得た日から15日以内のできるだけ早い時期に報告し、詳細な情報の報告は更に15日以内(計30日以内)に提出することが規定されている。

### 1-2. 企業主導の市販後臨床試験における安全性情報報告

#### 1-2-1. 企業主導の市販後臨床試験において準拠すべき安全性情報報告規定

##### (1) 薬事法(第14条の4、第14条の5)

(2) 新 Good Post Marketing Surveillance Practice (新 GPMSP)<sup>7</sup>: 医薬品の市販後調査の基準に関する省令(厚生省令第10号、平成9年3月10日)、及び関連通知

(3) 副作用・感染症症例報告(薬事法第77条4の2、規則64条5の2)

(4) ICH-E2C, 6 November 1996<sup>4</sup>

臨床安全性データの取り扱い; 市販医薬品に関する定期的安全性最新報告(PSUR)について(薬安第32号厚生省薬務局安全課長通知、平成9年3月27日)、及び補遺資料

(5) ICH-E2D (draft), 18 July 2003<sup>5</sup>

承認後の安全性情報の取扱い: 緊急報告のための用語の定義と報告の基準(案)(厚生労働省医薬食品局 審査管理課、安全対策課 平成15年8月26日)

上記規制によれば、まず、未承認医薬品の承認までに得られる有効性、安全性に関する情報などについては、患者数、併用療法、合併症、年齢などに関する一定の制限のもとに行われる治験などにより得られたものに限っており、重要な長期の治療経過も欠けている事が多いことから、限定された情報とならざるを得ないが、医薬品が一旦承認を受けて、販売開始されると、治験時に比べて使用患者数が急激に増加し、患者層も多様化することから、治験段階では判明していなかった重篤な副作用などが発現する可能性