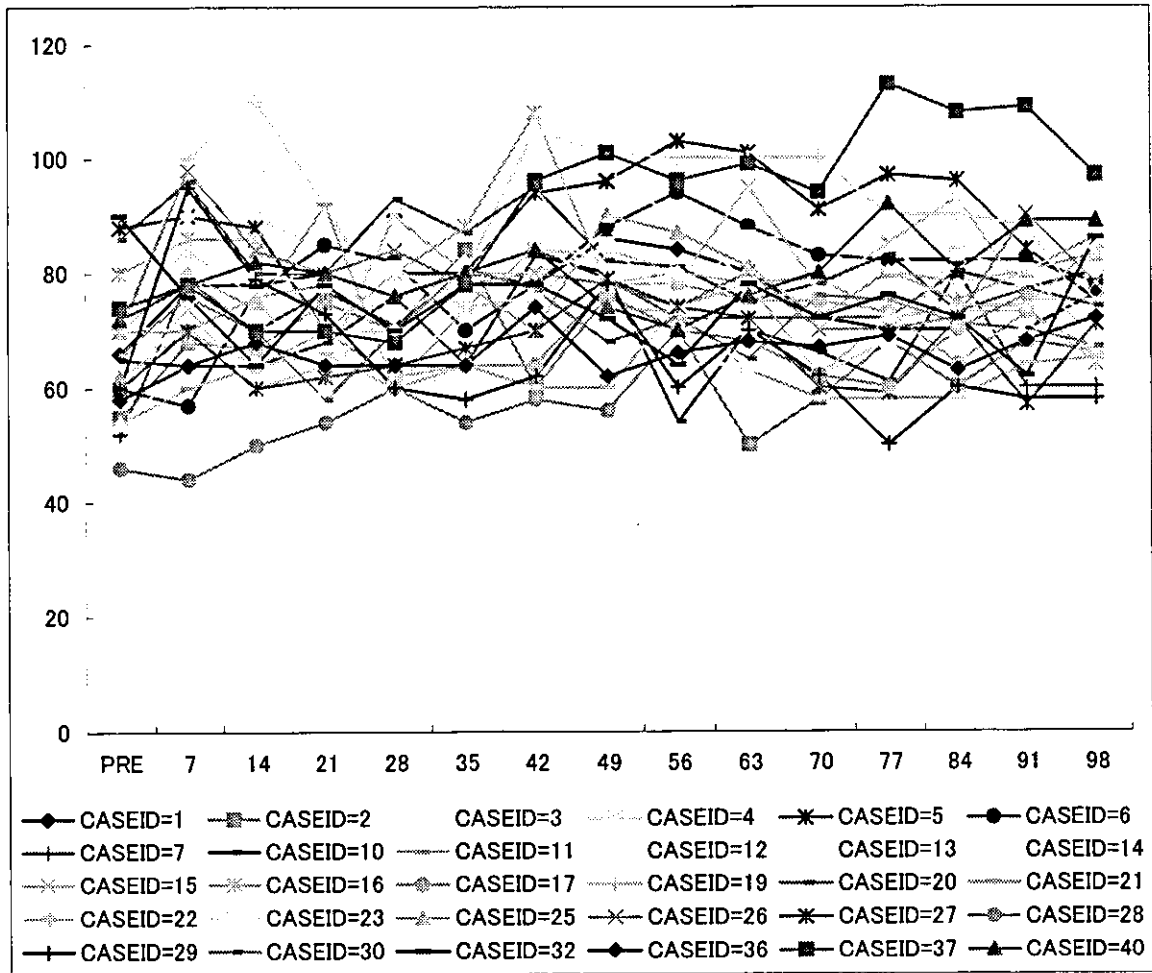


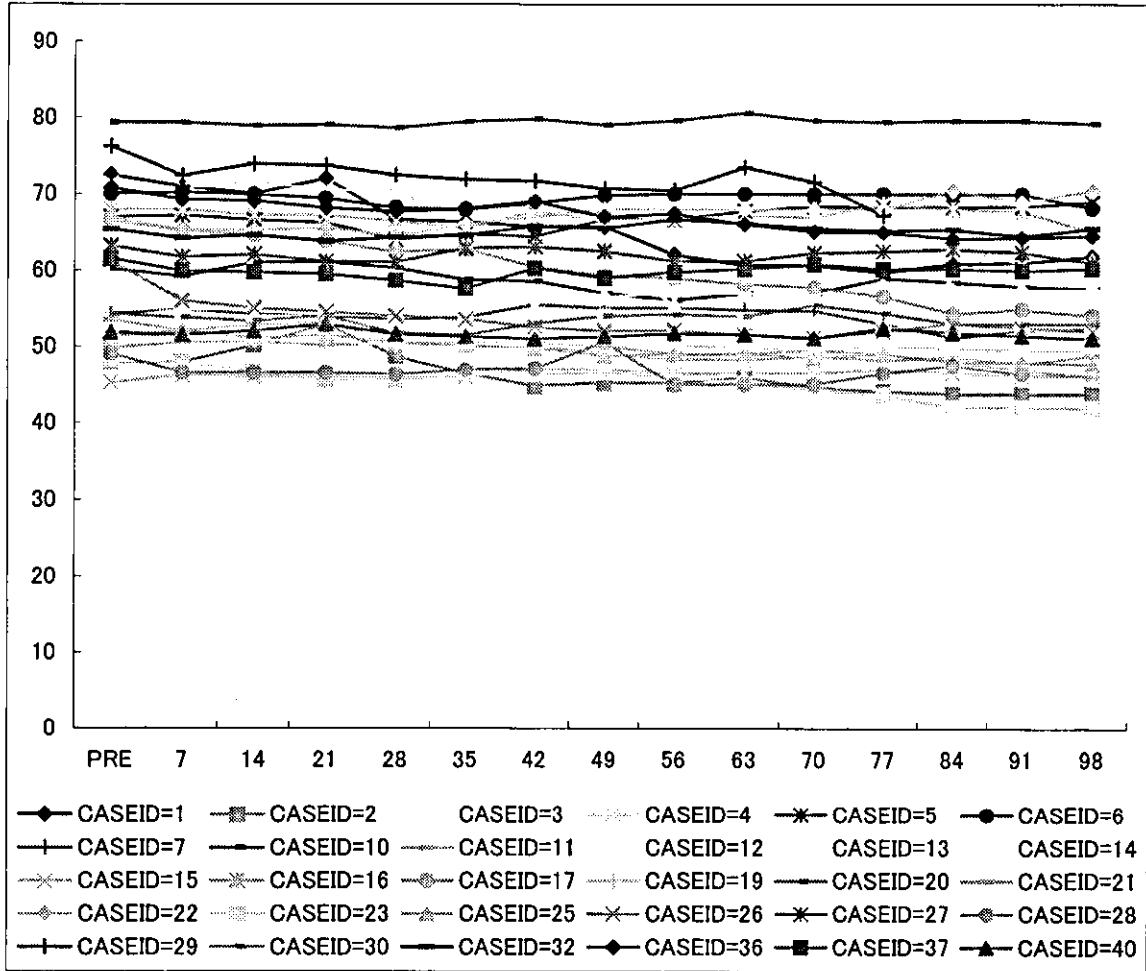
CTD.F8 患者ごとのバイタルサインの推移のプロット

拡張期血圧



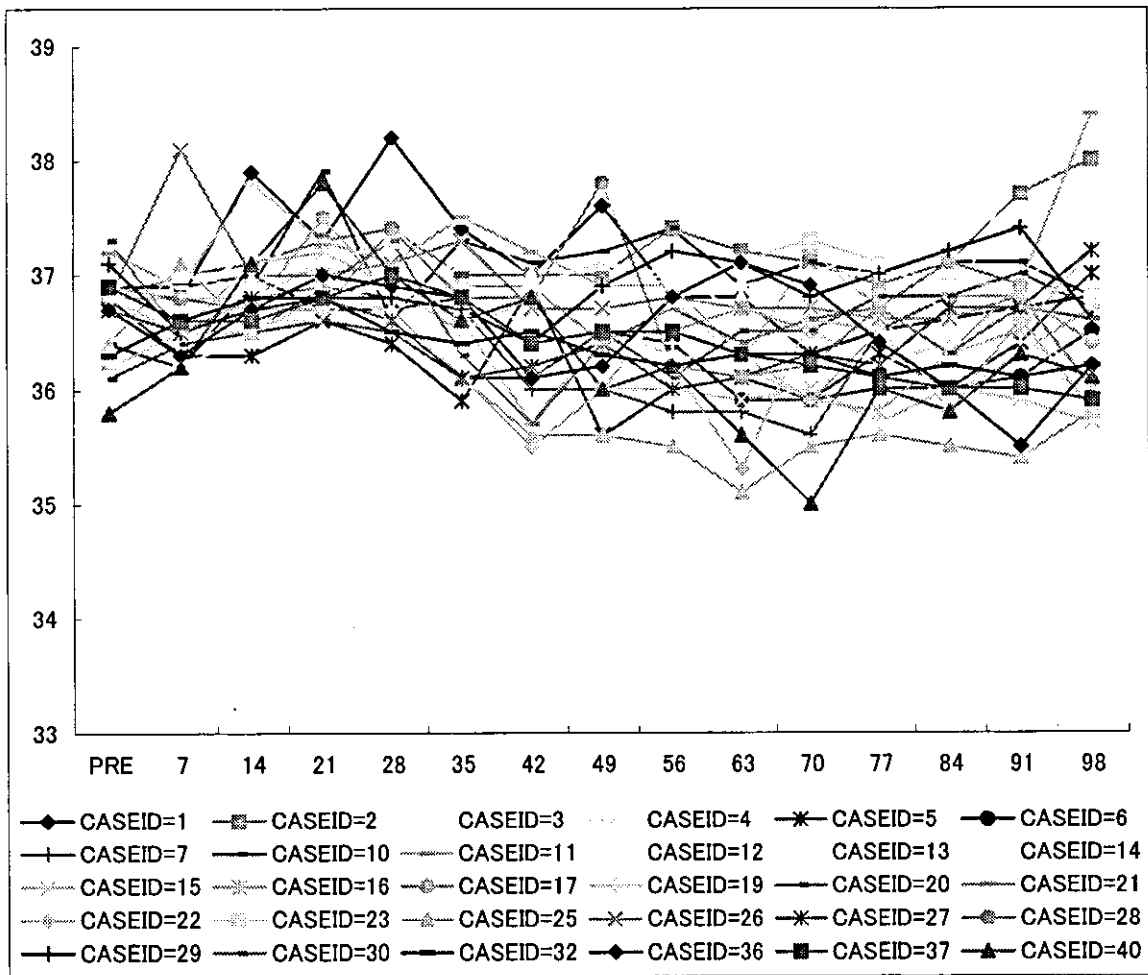
CTD_F8 患者ごとのバイタルサインの推移のプロット

体重



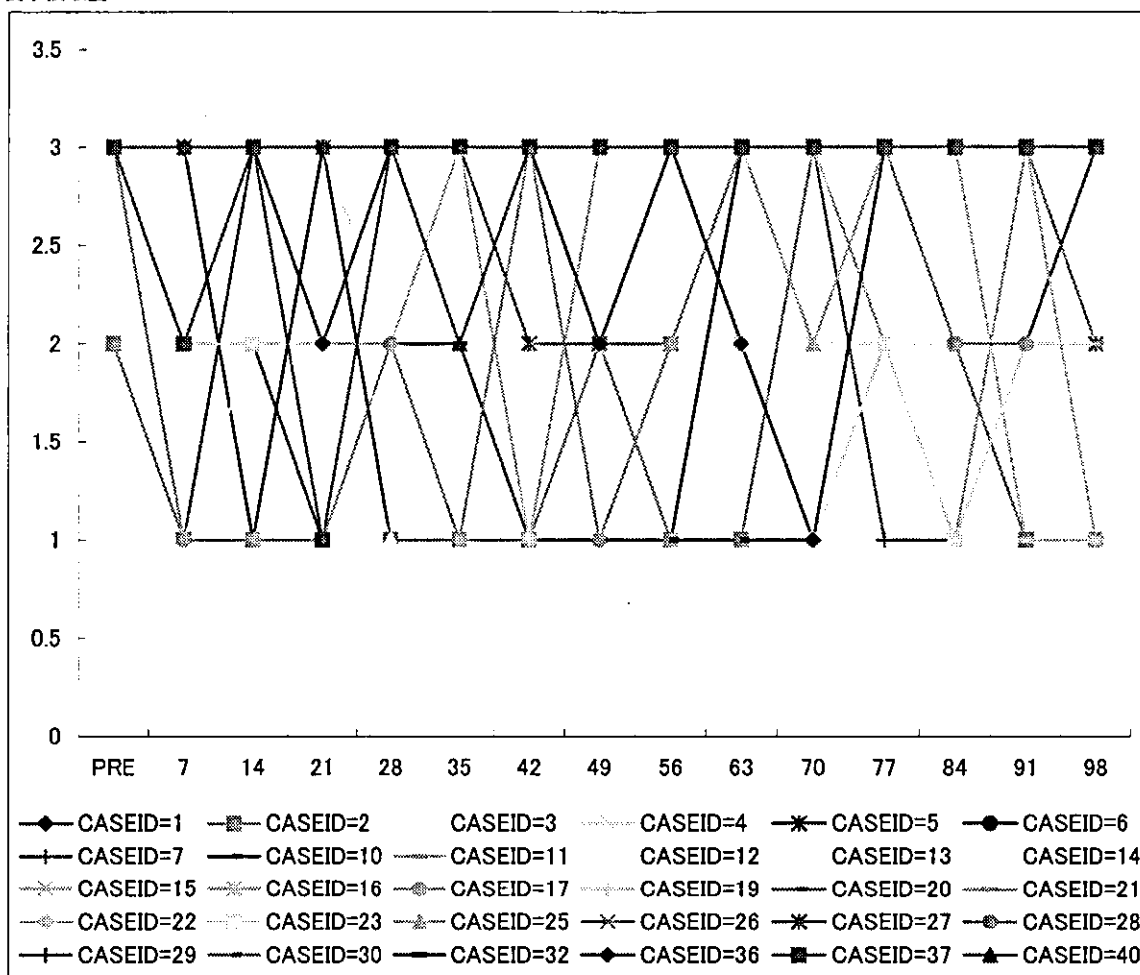
CTD_F8 患者ごとのバイタルサインの推移のプロット

最高体温



CTD_F8 患者ごとのバイタルサインの推移のプロット

食事摂取量

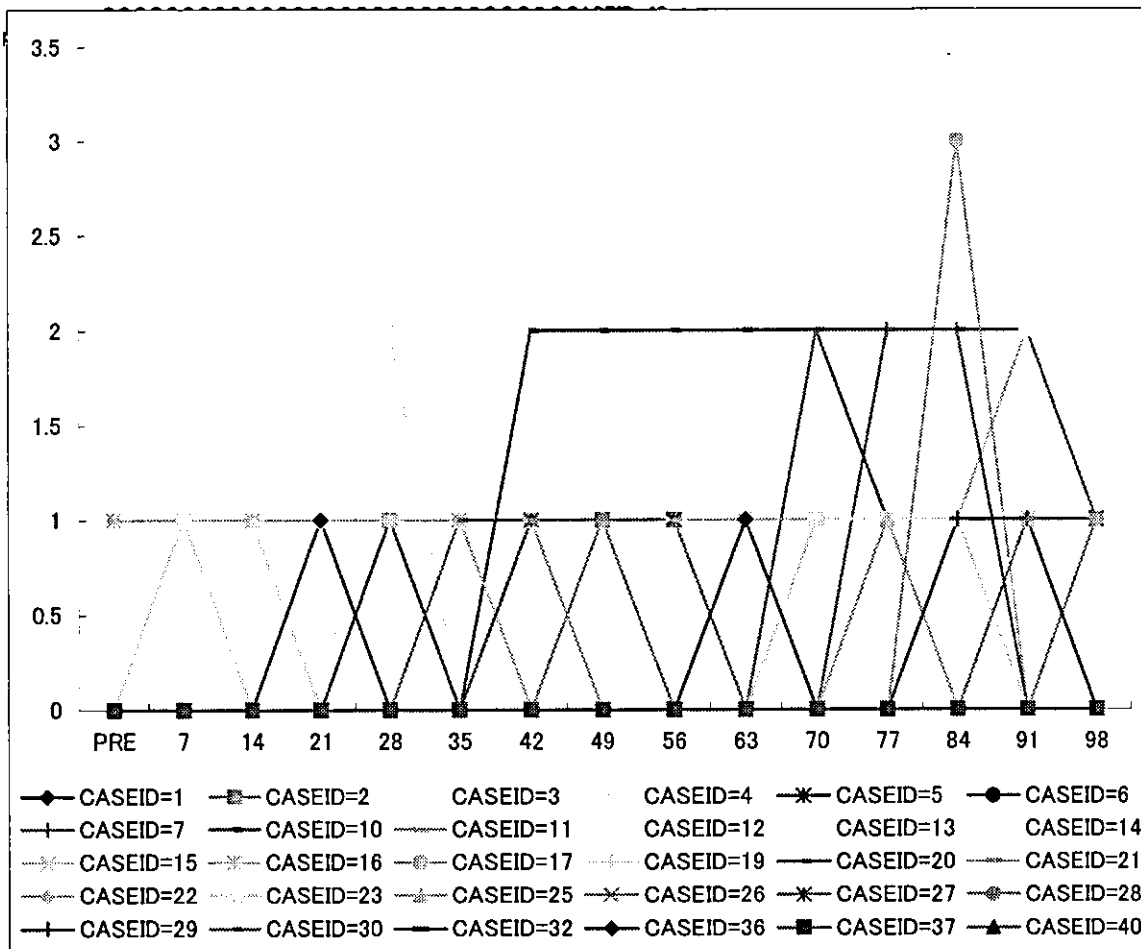


食事摂取量を以下のように定義する

- 1:「1/3未満」
- 2:「2/3未満」
- 3:「2/3以上」

CTD_F9 Performance Statusのプロット

PS



12.6 安全性の結論

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 日までの全有害事象と、2005 年 3 月末までに J-CRSU データセンターに報告された重篤有害事象及び重要副作用を含めた安全性情報に関する検討結果を以下にまとめる。

安全性の解析対象集団は、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。

12.6.1 有害事象の発生割合

移植前処置開始から移植後 100 日までの間に、全 30 症例で少なくとも 1 件以上の有害事象を認め、全 30 例の有害事象発現件数の総数は、683 件(平均 22.8 件/症例)であった。

全有害事象 683 件のうち、高頻度(10 件以上)での発現が認められたものは、胃腸障害(粘膜障害も含む)、発熱など全身障害、GVHD などの免疫系障害であった。また、grade 3 以上の重度の高い有害事象として認められた事象は、血液毒性及びこれに伴う感染症、発熱などの炎症性疾患、粘膜障害・胃腸障害などの前処置関連毒性、移植片対宿主病(GVHD)、及び GVHD 予防/治療薬剤などの副作用として知られている高血圧などであり、いずれも適切かつ速やかな対処が可能な医療施設及び医師のもとで治療される限り、安全性には問題がないものであると考えられた。

12.6.2 有害事象の発生時期

比較的発現頻度が多く(5 件以上)、重度の高い事象(grade 3 以上)について、有害事象の発現時期を検討した。

移植後 30 日までの早期に発現が集中している有害事象としては、検査値事象(電解質異常、血清学的検査異常、血液毒性など)、全身性症状(発熱や食欲不振、悪心、高血圧など)、粘膜障害などが認められた。これらは前処置療法及び GVHD 予防に関連して発現しているものと思われた。

移植後 60 日から 90 日付近に発現が集中している有害事象には、肝機能検査値異常、発疹、GVHD などが認められた。この時期には移植を受けた全例で生着を確認し、ドナー有意のキメリズムを認めていたことから、これらの有害事象の多くは、同種移植免疫に関与したものであると思われた。

移植後 30 日までの比較的早期と、移植後 60 日から 90 日付近までの 2 相性の発現が見られた有害事象の中には、肝機能検査値異常や、下痢、発熱、体重減少などの症状であった。前処置療法及び GVHD 予防に関連して発現する有害事象と、GVHD など同種移植免疫に関与して発現する有害事象のうち、共通して認められる症状や検査値異常をみているものと考えられた。

12.6.3 有害事象の因果関係別の比較

前処置関連の有害事象は全 30 例で認められ、発現頻度が最も高かった(276 件)。この中には、粘膜障害などの胃腸障害や、電解質異常、血清学的検査値異常、血液毒性などの臨床検査値異常、CsA の副作用としてよく知られている高血圧などの血管障害が多く認められた。

感染症関連の有害事象は 20 例で 45 件認められ、感染症に起因する炎症症状や臨床検査値異常が多く認められた。

GVHD 関連の有害事象は、27 例で 196 件認められた。胃腸障害や皮膚及び皮下組織障害、及び肝機能異常値などの臨床検査値異常など、急性 GVHD の特徴的な所見を多く認めた。

原疾患・合併症に関連する有害事象は、14 例で 57 件発現しており、血液毒性など臨床検査値異常が多く認められた。

12.6.4 死亡例、重篤有害事象・重要副作用に関する検討

本試験のデータ固定時までには 6 症例の死亡症例が報告された。

6 例の死亡日数とその死因は、それぞれ「移植後 149 日、感染症」、「移植後 151 日、GVHD・感染症・合併症の悪化」、「移植後 169 日、合併症の悪化」、「移植後 187 日、GVHD・感染症・合併症の悪化」、「移植後 306 日、現疾患の再発(増悪)」、「移植後 354 日、GVHD」であった。

難治性の造血器悪性腫瘍を対象疾患としており、再発がある頻度で生じる事は不可避であり、死亡 6 症例中 1 症例は再発による死亡であった。残る 5 症例はいずれも造血幹細胞移植領域においてはよく知られる GVHD、感染症に起因したものであり、死亡時期及び内容は従来の報告とほぼ同様と判断でき、前処置療法・GVHD 予防で用いた薬剤、及び本試験の実施方法に特化したと考えられる原因によるものは認めなかった。

重篤有害事象及び重要副作用について、移植前処置開始以降～2005 年 3 月末までのあらゆる報告について検討した結果、再発や移植関連合併症で死亡した 6 例の死因に直結した、あるいは関連した事象以外は、いずれも消失、軽快の転帰をたどっていた。

以上より、造血幹細胞移植の十分な経験があり、これらの治療に伴って引き起こされる有害事象に対して適切な対処が可能な医療施設及び医師のもとで試用される限り、本治療法は安全性の面で問題がないと考えられた。

13. 考察と全般的結論

従来、同種造血幹細胞移植は、骨髄破壊的な移植前処置療法により骨髄にスペース(niche)を作ることが必須であると考えられてきたが、患者由来の免疫担当細胞を破壊し、ドナータイプの免疫担当細胞を優位にすることにより、骨髄が患者由来の細胞からドナー由来の細胞に置き換わることが可能であることが示された¹⁶⁻¹⁸。これに基づき、免疫抑制剤主体の骨髄非破壊的な移植前処置療法(ミニ移植)が海外において開発され、高齢者や移植前に臓器機能障害を有する症例に対しても移植の適応が拡大される可能性が示されてきた^{10,19-23,25-27,75}。プリン誘導体の1つであるリン酸フルダラビンは、DNAの複製や修復を阻害し、またRNA合成を阻害することによりDNA合成を行っていないG0期にあるリンパ球に対してアポトーシスを誘導することなどにより、慢性リンパ性白血病やindolent typeのリンパ腫に効果的であることが知られている⁷⁶⁻⁷⁸。1990年代後半より、リン酸フルダラビンとアルキル化剤との組合せにより、忍容性が高く、早期に生着を達成することが可能であることが示され、移植前処置薬剤としての効果が注目されてきた^{79,80}。ミニ移植は、治療関連毒性、治療関連死の軽減、若年者への晩期障害の危険性の軽減(成長障害、内分泌障害、不妊など)、高齢者・臓器機能障害を有する症例への造血幹細胞移植の適応拡大の可能性、骨髄抑制の軽減に伴う移植後感染症などの合併症の減少、免疫学的反応による抗腫瘍効果増大の可能性、入院期間やコストの削減、生活の質(Quality of Life; QOL)の改善などが期待されている。そこで、我が国においても、本治療法の早期導入が必要であるとの考えに基づき、本前処置療法の有用性(安全性、有効性)を確認するため、本臨床試験が計画された。試験計画当時、我が国において造血幹細胞移植の前処置薬剤として承認を取得している薬剤はメルファラン以外になく、その後、シクロホスファミドも効能・効果の適応拡大が認められたが、本臨床試験の前処置薬剤として用いたリン酸フルダラビン、ブスルファンは、いずれも移植前処置薬剤としては未承認の医薬品であった。これまでの医師・研究者主導の臨床試験においては、保険医療機関(特定承認医療機関も含む)や保険医が保険診療を行う上で守らなければならない基本的な規則を具体的に定めた厚生労働省令である、保健医療機関及び保健医療養担当規則の第19条において、未承認医薬品などの研究的使用が禁止されてきたため、これら未承認医薬品を用いた治験的側面を持つ臨床試験を医師主導の臨床研究として行うことは法的に不可能であった。しかし、厚生労働省(当時の審査管理課)への試験相談を行い、1999年2月の審査管理課長通知「適用外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて(研第4号、医薬審第104号:平成11年2月1日、厚生省健康政策局研究開発振興課長、厚生省医薬安全局審査管理課長)」に基づき、倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の場合には、製薬企業からの薬剤提供協力を受け、臨床試験を遂行することが可能であること、また、試験の質が保たれ、十分な有用性が確認できた場合は、効能・効果の適応拡大を得るための申請資料になり得ること、などが確認できたため、高い質管理に重点を置いた研究者主導の多施設共同試験の実施が計画され、実施されるに至った。質管理の為の具体的な方策として、試験開始前の施設訪問説明会や試験説明用ビデオ作成、中央モニタリングによる登録・割り付け・進捗管理、全例全項目について症例報告書の内容に関する原資料閲覧による正確性の確認作業(SDV)を行い、Good Clinical Practice; GCP⁶に

配慮した質確保に努めてきた。

本試験は、造血幹細胞移植により疾患の制御が見込める症例であるにも関わらず、高齢者である為に強力な前処置療法を必要とする従来型の骨髄破壊的造血幹細胞移植の適応外とされ、疾患の自然経過からは長期生存が見込めない症例に対し、ミニ移植を施行し、前処置療法の有用性を確認することを目的とするものである。前処置療法の有用性を確認する為の最も重要な評価項目は、造血幹細胞移植療法後の「長期の生存性＝治癒の確認」である。しかし、治療後数年経過した後も再発の可能性のある難治性の造血器腫瘍に対して、治癒を確認するためには長期の観察期間が必須となるが、本試験開発当初は、この前処置療法が、標準的治療法として位置づけられていない状態であり、長期観察後に有用性を評価するという事は、患者の安全性・倫理性の観点からも不適切であると考えられた。そこで、本試験では、治療効果の判定に用いる代用的な評価項目として、長期生存(有効性)に結びつくと考えられた「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)」を主要評価項目と設定し、その他の造血幹細胞移植成績に影響を与え得る因子を副次的評価項目として設定した。

また、設定した評価項目について検討を加えるために適切な患者集団を設定する必要がある。本試験に組み込む患者対象集団の設定については、まず原疾患及び病期が造血幹細胞移植成績を左右する重要な予後規定因子であるとする報告があり、対象疾患及び病期をある程度限定した上で臨床試験を実施することが適切であると考えた。真の意味での骨髄非破壊的前処置療法は、宿主の造血細胞を完全に排除することを目的としていないため、仮にドナーの細胞を移植しなかった場合でも、宿主由来の造血細胞の血液学的回復が得られる。ドナーの細胞を移植すると、宿主由来の造血細胞及び腫瘍細胞と、ドナー由来の正常造血細胞とが混在する混合キメラを生じ、ドナー由来の免疫細胞が、残存する宿主由来の造血細胞と腫瘍細胞を排除し、完全キメラへと導く。本試験で用いる前処置療法は、従来型の骨髄破壊的前処置療法よりは治療強度が弱いものの、先に述べた真の意味でのミニ移植とは異なり、宿主の造血機能を排除する強度であるため、造血能の回復のためには移植は不可欠である。しかし、本質的にドナー由来の細胞が宿主の腫瘍細胞と残存する造血細胞の排除を行うというメカニズムは同様であるため、従来の骨髄破壊的前処置療法に比較して、抗腫瘍効果の発現は遅れることが予測された。このようなミニ移植の特殊性から、本治療法が有望であることが期待され得る疾患は、進行が緩徐で、腫瘍量が少なく、化学療法に反応性があるものであると考え、比較的病態の安定した(急性増悪を認めない)急性骨髄性・リンパ性白血病の寛解期、慢性白血病の慢性期、骨髄異形成症候群を対象疾患として設定した。

以上のような考えに基づき、十分な質管理下で行われた試験の結果について、国内外の報告と比較し、考察を加える。

本試験の主要評価項目の検討結果について統計学的観点から考察する。移植後 100 日時点で生存しており、かつドナー型完全キメラ(ドナー由来細胞 90%以上)を達成した症例を成功と定義した場合、この成功の定義を満たした症例の割合の下限值:54.1%は、試験実施計画書で閾値成功率として設定した

60%を僅かに下回っていた。従って、本主要評価項目に基づく本治療法の有用性について、現時点で確認されたとは言えない。しかし、中間レビュー施行時の症例数は 30 例と少なく、十分な検出力が保てなかった可能性もある。すなわち、統計学的には、現時点において本試験を成功とも失敗とも結論づけられず、期待成功率に到達する可能性も十分あり、今後も試験を継続していくべきであると考えられた。

次に、主要評価項目について移植後 100 日までの早期の生存性、及び早期の完全キメラ達成という 2 側面から、それぞれ医学的考察を加える。

ミニ移植に関し、これまでに国内外で報告された主要な 36 報告を表 13a ミニ移植に関する国内外の主要な文献報告の一覧 に示す。高齢者、臓器障害など移植前に何らかの身体的障害 (Comorbid Condition)を有する症例のみを対象としている研究や、これらの障害を有さない症例を含めて検討されているもの、HLA 一致/不一致の別、血縁ドナー/非血縁ドナーの別、疾患や病期の多様性、前処置療法や GVHD 予防法の多様性などが見受けられるが、これらの点を加味しながら、各評価項目ごとに本試験の結果との比較を行い、考察を加える。

移植を受けた全 30 例について、移植後 100 日までに死亡した症例は無かった。従来の骨髄破壊的移植に関する IBMTR からの報告によれば、移植後 100 日以内の治療関連死亡は AML で 13-38%、ALL で 14-38%、CML で 15-29%、また MDS では 25% である⁸¹。これに対し、国内外で行われるミニ移植では、高齢の患者や臓器疾患を有する患者を対象とし、HLA 一致血縁ドナー・非血縁ドナーなど様々な強度の前処置療法、GVHD 予防法が用いられ、報告されているが、移植後 100 日までの治療関連死亡は約 7-15%程度とされている^{23,61,62,82,83}。Giralt ら⁶⁹は、治療関連死亡 37%と報告しており、文献報告の中でも特に高いが、この試験は 1997 年に最初の報告が出されており(2001 年にアップデートされた報告がなされている)、ミニ移植開発当初に行われた phase I study の内容が加味されているため、治療レジメンにはリン酸フルダラビン/メルファラン、リン酸フルダラビン/イダルビシン、クラドリビン/シタラビン、クラドリビン/メルファランなど様々な前処置療法の組合せが用いられており、特にクラドリビン/メルファランによる治療関連死が高く、リン酸フルダラビン/メルファランの前処置を用いた治療関連死は 10%(3 症例/29 症例)と報告されていたことから、その他の文献報告とほぼ同様である。リン酸フルダラビンの総投与量が若干少ないものの、本試験と同様の移植前処置薬剤を採用している Bornhauser ら³⁶は、移植後 100 日以内の治療関連死 7%と文献報告の中では低い値を示しているが、本試験の移植後 100 日時点での死亡が 0 例という結果は、これらの国内外の報告と比べても十分に低いことから、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言える。

ミニ移植後の抗腫瘍効果(GVL 効果)は、ドナー由来の T 細胞の生着に基づくことが示されており、移植後のキメリズムの観察が有効であるとされている⁸⁴。ミニ移植後のキメリズムの変動について、血液細胞の分画ごとに評価された論文は少ないが^{36,63,84-86}、一般に T 細胞成分のドナー型完全キメラ達成は、顆粒球成分のドナー型完全キメラ達成に遅れることが示されており、このうち最も多い 120 症例について検討している Baron ら⁸⁵の報告によれば、殆どの症例で少なくとも移植後 180 日までは、T 細胞分画でドナー型 60%以上の混合キメラを認めていることを示している。また、本試験と類似の移植前処置薬剤を採用している

Bornhauser らの報告³⁶でも、12 症例についてミニ移植後の T 細胞分画でキメリズムの検討を行っており、殆どの症例で移植後 365 日まで混合キメラが維持されたが拒絶や再発など移植成績に悪影響を及ぼしたことは示されていない。また、キメリズムは原疾患の種類や年齢⁸⁷によっても影響を受ける可能性が示されており、疾患別では、AML やリンパ系腫瘍の患者は早い時期に完全キメラに到達しやすいが、CML や MDS では混合キメラが誘導されやすいと報告されている。その理由として、移植前に十分な免疫抑制的な化学療法をうけていないことや、頻回の輸血による感作のリスクが高いことなどが考えられている^{62,82-84,88}。年齢に関して Imamura ら⁸⁷は、30 歳未満の症例では混合キメラが誘導されやすいと報告しているが、一方 50 歳以上の高齢者を対象とした Baron らの検討⁸⁵によれば、完全キメラ到達率に患者年齢は関係しないとしている。また、輸注される幹細胞の構成成分と細胞数に関する報告もある。Baron ら⁸⁵は、CD34 陽性細胞数の多い群は少ない群に比較して、完全キメラの到達率が高かったとしており、犬のモデルにおいても、CD3 除去をせずに幹細胞輸注した場合は、T 細胞の生着を早めると報告している⁸⁹。Carvallo らは、輸注細胞の構成成分とドナーキメラのレベルについて関連があると報告しているものの、顆粒球成分のキメリズムのみとの相関であり、T 細胞成分のキメリズムとは関連性がなかったと報告している⁹⁰。このようにいくつかの因子がキメリズムの推移に関与していることが示されているものの、従来型の造血幹細胞移植に比し、どの程度完全キメラの達成が遅れるかという点と、このことが生命予後に影響するか否かという点については、まだ最終的な結論が出ておらず、混合キメラと拒絶や再発との関係、GVHD などの合併症との関係など個々の詳細な検討が必要とされている。

本試験では、全例が移植後 100 日まで生存していたことから、73.3%の数字は完全キメラに到達し得なかった症例数に一致する。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%以上で、全例がドナータイプ優位の混合キメラを達成しており、移植片の拒絶例はみられなかった。混合キメラを呈した疾患の内訳は MDS(5 例)と CML(1 例)で大半を占めており、過去の知見と同様の結果であった。年齢別のキメラ率の推移について検討した結果、55 歳以上と 55 歳未満との群でキメリズム到達率に差は見られなかった。また、CD34 陽性細胞数の多い群と少ない群に分けた比較も行ったが、両者に差は見られなかった。100 日以内に完全キメラの定義に到達しなかった 8 例のうち、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。その他の 7 例については、ドナー優位の混合キメラを維持したまま移植後 180 日まで経過した。この間、血液学的寛解を維持していた。すなわち、ミニ移植の場合には、上記の Baron ら⁸⁵、あるいは Bornhauser ら³⁶の報告と同様に、移植片拒絶をすることなく、混合キメラを長期間維持しながら抗腫瘍効果を保持して、高い生存性を示す可能性が示された。

副次的評価項目について考察を加える。

ミニ移植の 1 年生存率は、40-70%程度と報告されている^{21,36,61-72}。同様に、移植後 1 年における無病生存率は、30-70%程度と報告されている^{21,36,61-72}。本試験においては、移植後 180 日時点での生存率及び無病生存率が各々 90.0%、80.0%であり、移植後 1 年での生存率は 83.3%であった。過去に報告された

論文は、原疾患及び病期(疾患リスク)、症例選択(移植前に身体的機能障害を有するか否か)、患者とドナーの関係(血縁/非血縁、HLA 一致/不一致)、移植前処置療法や GVHD 予防法の強度の差などがあるため、一般化が難しく、単純比較は出来ない。しかし、日本造血幹細胞移植学会 平成 13 年度報告書⁶⁰により、55 歳以上に対して従来型の骨髄破壊的造血幹細胞移植が施行された場合の 1 年生存率は 40.8%、3 年生存率は 32.9%と報告されている。45 歳以上の造血器腫瘍患者にミニ移植を施行した海外報告はこれまでに 5 報あり、1 年生存率、1 年無病生存率は、それぞれ 44-68%、36-61%である^{54,66,91-93}。Wong ら⁹²は、複数のミニ移植前処置療法を使用しており、このうちリン酸フルダラビンとブスルファンを用いた前処置療法を施行した症例のみに限定すると、1 年生存率は 30%であったと報告している(この値は報告の中でも特に低い値を示しているが、病期の進行した症例が含まれていることによる可能性がある)。

本試験の結果から、対象症例が高齢である以外の臓器機能障害などのリスクを有さないことを考慮しても、本治療法が安全に適用可能であったことが示された。また、CD34 陽性細胞数は、生存率に影響を及ぼさないとする多くの報告がある^{89,94-96}が、本試験でも CD34 陽性細胞数と生存率及び無病生存率の関係を調べたところ、両者に差は認められなかった。

なお、移植後 180 日における疾患別の生存率は、AML 76.9%、ALL 100%、CML 100%、MDS 100%であった。疾患別の生存率について、我々と同様のリン酸フルダラビンとブスルファンの移植前処置療法を用いている Russel ら⁹⁷は、low risk 群での生存率は 88±6%と報告しており、リン酸フルダラビンと 2Gy の全身放射線照射を用いた移植前処置療法を使用している Baron らは、AL 40%、MDS 40%、CML 46%と報告している⁸⁵。日本造血幹細胞移植学会 平成 13 年報告書⁶⁰より、55 歳以上の従来型造血幹細胞移植の 1 年生存率は、AML 52.5%、ALL 28.6%、CML 41.5%、MDS 39.3%と報告されている。中間レビューまでの 180 日時点での観察結果ではあるが、本試験で得られている結果は、いずれの疾患についても上記の成績を上回るものであり、現時点では安全に遂行できる治療であると考察できる。

前処置関連毒性について、ミニ移植後 20 日以内の毒性を Bearman's criteria に従い評価した結果、grade II 以上の毒性は膀胱毒性 3.3%、腎毒性 3.3%、口腔粘膜毒性 26.7%、消化管毒性 3.3%で認められた。grade III 以上の重度の毒性は認められなかった。治療関連毒性については、Diaconescu らにより 146 症例について、ミニ移植の治療関連毒性の内容及び発現時期に関する詳細な報告が示されている⁹⁸。彼らは、Bearman's criteria ではなく、NCI-CTC の基準を用いているため、以下の grade 3 以上の毒性に関する結果は、Bearman のおよそ grade II に相当するものとして読み替える必要があるが、参考になる。

血液:好中球減少(500/μL 以下)は 58%の患者で認め、発現の中央値は 9 日であった。血小板減少(20,000/μL 以下)は 18%の症例で認め、発現の中央値は 6 日であった。

心臓血管:58%の患者で grade 3 の毒性を認め、52%の症例が高血圧に関連した処置を受けた。5%の症例は grade 3 のうっ血性心不全を生じたが、治療反応性であった。

消化管:grade 4-5 の消化管毒性は無かった。grade 3-5 の粘膜毒性は無かった。

出血;重篤な消化管出血症例を1例のみで認めた。

肝臓:16%の症例は、grade 3-4の肝機能異常(施設基準値上限の3倍以上)を認め、1症例はgrade 4の毒性を認めた。治療を要した症例は無かった。

感染症:11%の症例は、好中球減少時に発熱や敗血症を発症した。好中球減少時以外に感染症を併発した症例は36%であり、CMVアンチゲネミアが最も多かった。11%の症例は、好中球減少時、及び好中球非減少時共に感染症を合併した。

代謝:58%の症例は、少なくとも1回の代謝系の異常を認めた。内訳は低ナトリウム血症42%、低糖37%、低カリウム11%、低マグネシウム血症3%であった。

神経:7%の症例で中枢神経系の合併症を認めた。脳出血2件と、うつ・痙攣発作・錯乱1件であった。

肺:2症例で急性期の肺障害を合併し、1症例は低酸素血症を合併した。

腎臓:12%の患者で施設基準値の3倍以上のクレアチニン上昇を認めた。4%の患者は、血液透析を要した。

その他:9つの重要な事象の発現を認めた。内訳は、輸注に関連する毒性(発熱、息切れ)5件、筋骨格系の異常(痛風、骨痛)2件、シクロスポリンに伴う溶血液性尿毒症症候群1件、アレルギー性症状1件であった。

本試験の結果を上記海外の報告と比較してみると、重症度の程度、頻度が共に少なかったことが分かる。特に透析を要する腎毒性や消化管出血などの重篤な粘膜毒性の出現を認めなかったことは重要な点であると考えられる。反対に、本試験では、口腔粘膜障害の頻度が高かったことが特徴的で、これはおそらく Diaconescu らがシクロスポリンと mycophenolate mofetil (MMF) を GVHD 予防薬として用いているのに対して、本試験では、MMF の代わりに粘膜障害の副作用を有するメトトレキサートを使用する症例が含まれていることが影響しているためと考えられた。ミニ移植に関して、移植後 100 日以内の治療関連死亡が約 7-15%程度^{10,19-23,25-27,75}であるとするこれまでの報告に対して、本試験において移植後 100 日までに死亡した症例はなかったことも併せ、リン酸フルダラビンをベースとした本前処置療法による毒性が軽度であり、安全に施行できたことが示されたとと言える。

ミニ移植における急性 GVHD の発症についても、報告により 10-100%と差がある^{36,62,63,65,71,75,99-101}。原疾患のリスク、HLA 一致度、免疫抑制剤の種類や減量の方法、幹細胞源、民族学的要因などが異なる為に一般化が困難であるが、多くの論文で従来型の骨髄破壊的移植とほぼ同等の発現率であると報告されている。日本造血幹細胞移植学会 平成 13 年度報告書⁶⁰によれば、4688 例の HLA 一致同胞間の検討から、急性 GVHD grade 0/II/III/IV の発現は、各々 46.8%/26.2%/15.2%/5.1%/3.0%と報告されている。本試験では、grade I/II/III/IV の急性 GVHD の発現をそれぞれ 16.7%/50.0%/10.0%/0.0%に認め、過去の知見や、国内における従来型の血縁者間造血幹細胞移植の報告に比較すると同等の結果となっていた。GVHD の発現は、組織障害と関連していることが動物モデルや人を対象とした試験で示されており、これは、ドナーT細胞の患者細胞に対する反応を刺激する proinflammatory cytokines の放出に由来すると考

えられている¹⁰²⁻¹⁰⁵。ミニ移植の場合は、移植前処置療法による組織障害が少ないことから、GVHD の発現が少ないという報告や⁸⁸、海外のミニ移植の GVHD 予防法としてよく用いられているシクロスポリンと MMF の併用が、組織障害や GVHD の発現を減らしているとする報告があるが¹⁰⁶、本試験の結果から、従来の骨髄破壊的造血幹細胞移植に比べて明らかに頻度・重症度が低いという結論は得られなかった。GVHD に関しては、民俗学的要因により我が国では国外での報告に比べて、GVHD の頻度が少ないとされており^{107,108}、これが関与している可能性もある。国内のミニ移植 44 症例を検討した Mineishi らによれば grade II 以上の急性 GVHD を 31.6%に認めており、本試験の結果より発現率が低い。しかし、Mineishi らは ATG を前処置療法に含んでおり、GVHD の発現を減らすとの報告があることから、これが発現率の低さに関与していた可能性がある^{99,109}。また、興味深いのは、ミニ移植では、従来型の移植と比べ、急性 GVHD の発現が遅れるという報告があることで^{66,98}、これに関してミニ移植において T 細胞分画の完全キメラ達成が遅れることが関与している可能性が指摘されている。本試験では grade II 以上の急性 GVHD を発症した 18 症例における、急性 GVHD 発現までの時間の中央値は 79 日、grade III 以上の急性 GVHD を発症した 3 症例における、急性 GVHD 発現までの時間の中央値は 38 日と比較的遅い時期に発現している傾向がみられた。

一方、慢性 GVHD については、従来の造血幹細胞移植と比較して、ミニ移植では発現が少ないとする報告¹¹⁰と、同等とする報告^{65,66,98,111}があり、発現率は 15-80%と幅がある^{36,62,63,65,71,75,99,101}。本試験においては、25 例中 21 例 (84%) の症例に慢性 GVHD の発現が認められた。慢性 GVHD の発現頻度に関しては、急性 GVHD ほど欧米との差が見られておらず、この頻度は Mineishi ら⁶⁵による国内の報告 (56%) と比較しても非常に高い数値であった。本試験で慢性 GVHD を発現した症例の発現までの中央値は 123 日であった。シアトルグループによれば、HLA 一致血縁間移植の場合、慢性 GVHD 発症時期の中央値は 201 日とされており¹、この報告と比較すると、本試験の患者では、非常に早い時期に慢性 GVHD の発現を認めたことになる。ミニ移植の場合、3 ヶ月を超えて GVHD を発症した症例について、慢性 GVHD の典型的な症状である乾燥症状を主体としたものではなく、下痢や嘔吐、皮膚炎といった急性 GVHD 様の病態を取る症例が発現することがあるとする報告がある^{66,101}。本試験では、慢性 GVHD に関する詳細な病態について調査しておらず、試験実施計画書で規定したガイドラインに従い、100 日を境に急性 GVHD と慢性 GVHD を区別した。従って、慢性 GVHD として報告された症例の中には、本来急性 GVHD の性質を有する症例が含まれ、正確な慢性 GVHD の発現率を示していないという可能性も有ると考えられた。また、試験実施計画書でシクロスポリンの早期減量を規定しており、これが早期の慢性 GVHD の発現に関与している可能性もあると思われる。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ず、Lee らの報告によれば、慢性 GVHD の予後良好群は慢性 GVHD を発現しなかった群より生存率が良いという結果を示している⁵²。同様に Przepioraka とも慢性 GVHD による GVL 効果の可能性を示し⁵³、Perez-Simon とも、grade III 以上の急性 GVHD は無病生存率を下げるが、慢性 GVHD を発現した症例は無病生存率が高いという結果を示している⁵⁴。従って、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る。また、今後は、ミニ移植の場合

は GVHD の定義そのものを見直す必要があるかもしれない。

血液学的回復について、好中球の生着日は中央値で 13 日、血小板の生着日は中央値で 18 日であり、全 30 例で速やかな生着が認められた。過去の報告によれば、従来の骨髄破壊的移植に比し、ミニ移植では造血回復が速やかであり、骨髄抑制の強度が弱いため、好中球数や血小板数が生着の基準値(好中球 500/ μ l、血小板 20,000/ μ l)を下回らない症例も見られるとされているが、本試験においても、好中球について 1 例、血小板数について 4 例で、それぞれの基準値を下回らず、骨髄抑制の程度が弱いことが示された。造血回復の速度については、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^{36,62,65,71,75,99-101}。また、造血回復に CD34 陽性細胞数が関与するとの報告^{94,112}があるが、一方で、末梢血幹細胞の場合は明確な関与が示されていない¹¹³。本試験では、CD34 陽性細胞数の多少と造血回復の関連について探索的解析の中で調査したが、両者に有意な差は認められなかった。

完全キメラ達成までの期間と完全キメラ率の推移について、移植後 100 日時点で生存しており、かつ移植後 90 日 \pm 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割合は、73.3%(22/30)であり、移植後 120 日時点で生存しており、かつ移植後 120 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割合は、キメリズム解析結果が得られなかった 2 例を除いた場合、82.1%(23/28)であり、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割合は、同じキメリズム解析結果が得られなかった 2 例、及び評価時点で死亡していた 3 例を除き、92.0%(23/25)となっていた。移植後 90 日時点で完全キメラに到達しなかった 1 例は DLI 施行後に完全キメラに到達したが、残りの 7 例については移植後 120 日以降、ドナー優位の混合キメラを維持したまま移植後 180 日まで経過した。過去の知見同様、ミニ移植では完全キメラの達成が遅れることが本試験結果からも示された。

キメリズム解析結果の推移の観察が重要であるとされている理由は、臨床的なアウトカムと関連性が考えられていることによる。以下の各項目について個々に分析を加える。

(1) キメリズム推移と拒絶に関して

120 症例を検討した Baron らによれば、day14 における T 細胞分画のドナーキメラ率が 50%以下の症例は有意に拒絶に関与していたとしている⁸⁵。混合キメラが生着不全に結びつくと最初に報告したのは Hill らであり、エンドキサンによる前処置療法で骨髄破壊的移植を受けた再生不良性貧血の報告である¹¹⁴。その後、フレッドハッチンソンがんセンターからは、day28 の顆粒球分画のドナーキメラ率は、拒絶に関与しないという報告が出された^{62,88}。小児患者を対象とした Matthes-Martin らの報告によれば、day28 の T 細胞系及び NK 細胞系の混合キメラは、遅発性の拒絶に関与するとの報告が示されている¹¹⁵。Bornhauser らは、リン酸フルダラビンとブスルファン¹¹⁶の移植前処置療法の検討において、NK 細胞分画について、day10-30 に 75%以下の混合キメラの場合は、拒絶が生じやすいと報告している⁸³。本試験において、day90 時点で混合キメラを認めた症例のうち DLI を施行した 1 例を除く 7 例のうち、その後の経過で拒絶

を認めた症例はなかった。上記の各種報告も示唆するように、ドナー有意の混合キメラの場合は明らかな拒絶のリスクにはならない可能性がある。

(2) キメリズム推移と GVHD について

Baronらは、ドナーキメラ率が高い症例は有意にGVHDを発症しやすいものの、GVHDを発症した時点で、殆どの症例が混合キメラであったこと、grade II以上の急性GVHDを認めた症例の多くが移植後6ヶ月まで混合キメラを有していたことなどを示している⁸⁵。これは混合キメラが、必ずしもGVHDを発症しないことの証明にはなっていないことを示している。この報告はChildsらの報告とは反対の意見であり、彼らは、完全キメラは常にGVHDに先行するとしている⁸⁴。おそらくこの差を生み出しているのは、前処置療法の違いと移植後の免疫抑制の方法によるものと考えられる。Childsらは、リン酸フルダラビンとエンドキサンによる前処置療法とシクロスポリン単独のGVHD予防を使用しているのに対して、Baronらは、TBI単独またはTBIとリン酸フルダラビンの併用を前処置療法として用い、GVHD予防は、シクロスポリンとMMFの併用を用いている。

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、Baronらの報告と類似していた。完全キメラの定義を満たしていない場合でも、少なくともドナー優位のキメリズムを呈していたことは事実であり、ドナー由来の細胞による免疫学的作用機序がこうじてGVHDなどの合併症を誘発した可能性が示された。

(3) キメリズムの推移と抗腫瘍効果について

day28におけるT細胞分画のキメリズム解析で、50%以上のドナー型キメラが確認された場合は有意に抗腫瘍効果が得られるという報告がある。興味深いのは、彼らはこの報告の中で、抗腫瘍効果が認められた患者は、ほぼ全例で安定した生着を維持していたものの、完全寛解確認時のキメリズム解析では約半数が混合キメラであったとしている点である⁸⁵。Childsらの報告はこれとは逆の立場を取っており、彼らは、100%ドナーキメラの到達が必ず先行するとしている⁸⁴。

本試験で再発した3例はいずれもday90までに完全キメラに到達していた。反対に、day90の時点で混合キメラを認めた8例のうち、DLIを施行した1例を除く7例はいずれもその後の経過中に再発を認めなかった。完全キメラの定義を満たしていない場合でも、ドナー優位のキメリズムを呈している場合は、ドナー由来の細胞による抗腫瘍効果が得られる可能性が示された。

(4) キメリズムの推移と生存率、無病生存率について

生存率について、顆粒球分画、単核球分画、NK細胞分画のキメリズム解析については、早く完全キメラに到達することが生存率の改善に寄与し($P=0.04-0.09$)、無病生存率について、NK細胞分画については、完全キメラに早く到達したほうが良い成績が得られる($P=0.02$)が、生存率・無病生存率のいずれにもT細胞分画のキメリズムの推移は関与しなかったという結果が示されている⁸⁵。Petzらは、混合キメラが必ずしも再発リスクを意味しないと報告している¹¹⁶。同様にKeilらは、day28で90%以上のドナーキメラが認められなかった症例は、認めた症例に比べて再発リスクが高く、DFSが悪いことを示している⁸⁶。一方、Hussらは、CML患者に関するサブグループ解析の中で、day100以降の混合キメラの存在は再発と関連があることを

示している。しかし、この報告の中では、疾患を特定せず全症例について検討した場合には、混合キメラの存在する群は完全キメラ群と比較して、無病生存が良かったことも示しており、これは GVHD の発現が少なかったことによると分析している¹¹⁷。

本試験の結果、死亡症例 6 例のうち、day90 で完全キメラの定義を満たさなかった症例は、DLI を受けた 1 例のみで、残る 5 例はいずれも完全キメラの定義を満たしていた。また、前述の如く 100 日以内に再発した 3 例についても、いずれも day90 までに完全キメラの定義を満たしていた。T 細胞成分のキメリズムの推移と生存率、及び無病生存率との明らかな関連性は本試験の結果からは得られなかった。

移植後免疫能学的再構築について、一般に、移植後の B 細胞の再構築は T 細胞より早期に見られるとされている^{118,119}。更に、胸腺外でも成熟する CD8 陽性細胞は、胸腺依存性の CD4 陽性細胞数に比較してやや早く回復するとされており¹²⁰、CD8 陽性細胞については移植後 6 ヶ月、CD4 陽性細胞については、移植後 1 年までかかるといわれている^{121,122}。

本試験においても、CD8 陽性細胞は、CD4 陽性細胞に比較してやや早く回復している傾向が見られた。CD19 陽性細胞数についても移植後 60 日の時点では回復傾向が見られており、過去の知見と同様の所見であると考えられた。免疫グロブリンについて、IgG 値、IgA 値は経時的に減少する傾向が見られたが、IgM 値は観察期間を通じて比較的保たれており、過去の知見と同様の傾向が見られた。

また、この免疫回復の遅延には、宿主由来の T 細胞が、骨髄非破壊的な治療レジメンにより生き残り、長期間残存していることが影響していると考えられている。この宿主 T 細胞の長期的残存が、従来の骨髄破壊的移植比べてミニ移植の場合に、移植後 100 日までのサイトメガロウイルス特異的ヘルパー T 細胞の数が高く、CMV 感染症の発症を有意に下げているという可能性が考えられている^{121,123}。本試験でも 100 日以内の CMV 感染症は認めず、これらの報告と同様の結果であった。

リン酸フルダラビンとブスルファンの薬物動態学的検討により、リン酸フルダラビンの薬物動態は移植前処置薬としてブスルファンと併用投与された場合、影響を受けないことが確認された。

DLI について、本試験に組み込まれた全 30 例のうち、1 例に拒絶防止を目的とした DLI が施行され、速やかに完全キメラへ到達し、移植片拒絶抑制効果が確認された。しかし、本症例は、DLI 後の grade II の急性 GVHD を発症し、治療中に重篤な感染症を合併し死亡した。GVHD そのもの及び GVHD 治療による免疫抑制状態が感染症の併発につながった可能性が考えられる。ミニ移植においては、ドナー細胞比率の増加する症例に対しては、免疫抑制剤の減量中止や DLI が時に有効であるが、ドナー細胞比率が 50% 以上の場合は無効であるとする報告もある⁸⁸。本症例の場合は、50% 以上のドナー優位なキメリズムを呈していたこともあり、DLI の施行が重症の GVHD を誘発した可能性は否定出来ないが、1 症例のみの結論では断定的なことは言えない。

また、2 例に抗腫瘍効果を目的とした DLI が施行された。2 例中 1 例は抗腫瘍効果が認められたが、残

る1例は無効であり、その後試験を中止した。混合キメラ下でのDLIは有効であるとの報告があるが¹²⁴、本試験で再発に対してDLIが施行された2例はいずれも直前に完全キメラの定義を満たしていた。完全キメラと再発の関係、及びDLIの効果については、症例を蓄積して検討する必要があると考えられた。

最後に安全性の検討結果について考察を加える。

本試験では、全30例について、683件の有害事象(平均22.8件/症例)が発現した。この値について参考となるデータとして、医療用具の適応取得を目的として、製薬企業が自家末梢血幹細胞移植を行った際の治験計画及び有害事象のデータを14.3.5.4 安全性情報に関する参考資料 に添付する。治験に参加した41症例について、移植後中央値90日間の観察期間中に1506件、(中央値34件(最小値19-最大値85件)/症例)の有害事象が発生していた。前処置の強度が異なるものの、本臨床研究で取り扱っているミニ移植で発現した有害事象の件数が少ないことがわかる。

全有害事象683件の有害事象のうち、grade 3以上の有害事象は、血液毒性及びこれに伴う感染症、発熱などの炎症性疾患、胃腸障害などの前処置関連毒性、GVHD及びGVHD予防薬剤などの副作用として知られる高血圧などであり、先に述べたDiaconescuらの報告⁹⁸と比較しても、ほぼ同様の内容で重篤度はやや軽微なものに限られているということが分かる。いずれも適切かつ速やかな対処が可能な医療施設及び医師のもとで治療される限り、安全性には問題がないものと考えられた。

発現した全683件の有害事象のうち、「5件以上の高頻度での発現が見られ、NCI-CTC毒性基準におけるGradeがIII以上の悪化が1時点でも認められたもの」について、前処置開始日からの有害事象発現日数について検討した。

移植後30日までの比較的早期には、前処置薬剤、GVHD予防薬剤などによると考えられる血液毒性や、これに伴う感染症などの炎症性疾患、電解質異常、胃腸障害など従来の造血幹細胞移植や化学療法直後に見られる症状と類似の傾向が認められた。移植後60日から90日付近に発現が集中している有害事象には、急性GVHDに関連する症状や臨床検査値の異常が多く認められた。

移植後30日までの比較的早期と、移植後60日から90日付近の急性期の後半時期に、2相性に発現が見られる有害事象としては、前処置関連毒性や急性GVHDに共通して見られる消化管毒性や免疫不全による感染症、全身消耗性変化に起因する症状や臨床検査値の異常が認められた。

治療関連毒性の発現時期に関する報告^{98,125}は非常に限られているが、これによれば、前処置関連の毒性のうち、grade 3以上の毒性は移植後30-40日あるいはそれ以前に集中しているとされている。また、40日を越えて発現する毒性についてはGVHDに関連するものであるとしている。本試験の結果も前処置関連毒性及びGVHD関連毒性の発現時期については同様の結果を示していた。

移植を受けた30例の全683件の有害事象について、因果関係別の集計を行った結果、前処置関連毒性として回答された有害事象には、化学療法や従来型の造血幹細胞移植などでもよく認められるような胃

腸障害や臨床検査値異常をほぼ全例で認めていることが分かった。これらの前処置関連毒性を発現した症例のその後の転帰調査の結果より、いずれの有害事象も致命的な事象に発展しておらず、各試験実施医療機関において適切な対応がとられていた結果であると判断した。また、治療に関連して発現した有害事象について年齢別(55歳未満と55歳以上)、疾患別(AML, ALL, CML, MDS)に比較したが、有意な差は認められなかった。

本試験は従来型の移植の適応とならない高齢者を対象としているため、従来型の造血幹細胞移植に伴う有害事象の頻度や重症度として直接比較可能なデータは存在しないが、参考となるデータとして、既に自家及び同種造血幹細胞移植前処置薬として適応承認を受けている静注用メルファラン(L-PAM)の臨床試験データが挙げられる。ここで申請資料として用いられた国内第II相試験では、5例の白血病患者(主に若年者)に対してL-PAM 180mg/m² + TBIを用いた従来型の造血幹細胞移植例が含まれている。年齢中央値24歳(20 - 44)であり、急性リンパ性白血病3例、急性骨髄性白血病1例、骨髄異形成症候群1例であった。うち同種移植は3例、自家移植が2例であり、有害事象のgradeはWHO副作用判定基準が用いられた。主な有害事象として下痢4例、口内炎、粘膜炎3例(grade3/4: 1例/2例)、悪心、嘔吐4例(grade3: 1例)、腹痛1例、GOT/GPT上昇3例(grade3: 1例)、LDH上昇1例、咽頭炎3例(grade 3: 1例)、高K血症1例、不整脈1例、頻脈1例、倦怠感1例、頭痛1例、浮腫1例、感染症3例、急性GVHD3例、慢性GVHD3例がみられた。また、同試験では多発性骨髄腫11例がL-PAM 200mg/m² (10例)またはL-PAM 140mg/m² + TBI (1例)を用いて自家移植を実施されており、これらは年齢中央値49歳(49 - 65)と比較的高齢者が含まれていた。これらの患者にみられた有害事象としては下痢11例(Grade3: 2例)、口内炎・粘膜炎10例(grade3: 3例)、悪心・嘔吐8例(grade3: 1例)、直腸潰瘍1例(grade3)、GOT/GPT上昇3例、ALP上昇1例、咽頭炎1例、腎障害2例、心不全1例、浮腫1例、発疹2例、色素沈着1例、感染症9例がみられた。本試験の有害事象の頻度、重症度はこれらと比較して軽微または同等であり、本試験が高齢者に対する同種移植である事を考えれば、忍容性の高い前処置であると判断できた。

本試験では、2004年9月末までに6症例の死亡が確認されていた。原病の再発による死亡1例、GVHD及びこれに関連して発現した合併症による死亡5例であり、死亡時期及び死因に関する検討より、内容・質共に、従来報告とほぼ同等と考えられ、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。

従って、生存率などのデータと併せ、現時点で同種造血幹細胞移植前処置として、造血幹細胞移植の十分な経験があり、これらの治療に伴って引き起こされる有害事象に対して適切な対処が可能な医療施設及び医師のもとで試用される限り、安全性には問題がないと考えられた。

2004年度アメリカ血液学会においても、口頭発表、ポスター発表のみで、リン酸フルダラビンをを用いたミ

ニ移植関連の報告は少なくとも 58 件あり、本移植前処置療法は、臨床現場においては、既に安全性、有効性が確認されつつある、公知の治療法として確立されつつあることが示された。

以上の結果を踏まえ、現状において本試験における移植後 100 日までの安全性、有効性に関する臨床成績、移植後 120 日及び移植後 180 日のキメリズム解析データ及び中間レビュー実施時点までの生存性を総合的に評価すると、リン酸フルダラビン及びブスルファンを用いたミニ移植は、従来の骨髄破壊的同種造血幹細胞移植の対象となり得なかった高齢者に対しても、比較的安全に遂行できる治療法であると評価できる。

本試験に関する今後の対応について、中間レビュー実施の際、効果安全性評価委員会より、下記の内容で承認を得ている。

(1) 本試験は、当初の目標通り、GVHD の予防方法を検討するために 60 例を登録するまで試験継続する。

(2) 移植後 100 日以内の早期死亡が見られず、前処置関連毒性についても全て grade 3 以下であり、従来法と比較しても、本前処置療法は安全に適用可能である可能性が示された。移植前処置の動態・薬理作用を勘案し、移植後 100 日以降に試験薬剤に起因する毒性が新規出現するとは考え難く、移植前処置療法の安全性については、予定症例数の半数である 30 例の結果で、十分評価可能であると考えられる。但し、特殊な免疫状態を体内に作り出し、そこに同種細胞を輸注するという、ミニ移植という治療法全体の評価に関しては、移植後 100 日以降の慢性 GVHD などを含めた 1 年までの安全性を詳細に検討すべきであることから、本中間レビューで評価した 30 例について 1 年まで継続して評価し、これらを総合的に評価検討する必要がある。この結果を基に、前処置薬(リン酸フルダラビン)の輸入販売会社に対し、適応症追加申請を要請することを検討する。

本試験報告書では、この効果安全性評価委員の助言を受け、慢性 GVHD を含めた安全性情報についても検討した結果を加えた。慢性 GVHD の発現は非常に多く認められたが、少なくとも現時点までの生存率は国内外の文献報告と同様、あるいは良好な結果が得られた。すでに、中間レビューの結果を受けて、日本造血細胞移植学会、日本血液学会及び日本臨床血液学会から適応追加に関する要望書も提出されている。

骨髄非破壊的造血幹細胞移植により疾患の制御が見込める症例に対して、最近の医療現場の状況を考慮し、前処置で用いた薬剤(リン酸フルダラビン)の輸入販売会社に早期に「骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植の前処置薬」としての適応追加を要請すべきであるという姿勢は変わらないが、本移植法の有用性をより明確にするために、慢性 GVHD の最終転帰や、移植後 100 日以降の安全性情報を含めた生存性については引続き調査する必要があると結論付けられた。