

20:00 LactecG 500mL, 4hr div

22:00 尿量, 尿 pH, 尿潜血チェック

24:00 SolitaT3 500mL, 6hr div

Day-3

04:00 尿量, 尿 pH, 尿潜血チェック

06:00 LactecG 500mL, 4hr div

10:00 尿量, 尿 pH, 尿潜血チェック

以降は SolitaT3 等の維持液を 1500~2000mL/day 補液する。

化学療法による嘔吐, 消化管粘膜障害等により経口摂取が困難となった場合には、IVH による高カロリー輸液を開始する。内服薬は点滴で投与できるものは随時変更する。

尿潜血が陽性となった場合には、程度によって補液を増量する。

上記 regimen は患者個々の体格, 心機能, 腎機能あるいは糖尿病等の基礎疾患に応じて modify する。

発熱が認められた場合には速やかに各種培養を提出し、抗生剤を開始する。

III. 添付資料 2

1. 標題ページ

再生不良性貧血に対するアレムツズマブを用いた同種造血幹細胞移植療法の安全性及び有効性の検討（多施設共同医師主導治験）

著 者： 神田善伸

作成日： 2004年8月12日

改訂日： 2006年6月6日

Version No:5.0

治験の相：第 I/II 相

Confidential

Property of MHLW Taniguchi Study Group

当該治験は平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金による難治性疾患克服研究事業（平成 16 年度及び 17 年度）並びに財団法人 沖中記念成人病研究所からの研究費（平成 18 年度以降）により行われるものであり、本治験に関する資料及び結果の所有権は本治験に参加する治験責任医師（責任者：谷口修一）にあり、本臨床研究グループの承諾なく秘密を第三者に開示、漏洩することは、固くお断りします。

本治験実施計画書はワードプロセッシングシステムにより作成されたため、署名欄は設けない。
治験実施計画書の承認は別添「署名用紙」をもって行う。

2. 概要

治験の相	第 I/II 相臨床試験
被験薬、投与量及び投与経路	<p>【被験薬名】 SH L03520B</p> <p>【一般名】 アレムツズマブ</p> <p>【投与量】 1 日 1 回 0.16、0.2 あるいは 0.25 mg/kg を 6 日間投与</p> <p>【投与経路】 静脈内投与</p>
対照薬、投与量及び投与経路	該当せず
適応症（予定）	再生不良性貧血における同種造血幹細胞移植時の移植片対宿主病及び移植片拒絶の抑制
治験の目的	<p>輸血依存性のやや重症、重症及び最重症の再生不良性貧血患者を対象として、同種造血幹細胞移植におけるアレムツズマブの推奨用量を CRM (Continual Reassessment Method、連続再評価法) により検討するとともに、当該用量において同種造血幹細胞移植が安全に行うことが可能であることを検討する。また、前処置薬投与後の薬物動態として、アレムツズマブの血清中濃度について検討する。</p> <p>【主要変数】 移植後 60 日以上生存し、60 日以内に生着、かつ grade II 以上の急性移植片対宿主病 (GVHD) が発症していない症例の比率</p> <p>【副次変数】 (1) 移植前処置関連毒性 (2) 感染症発症率 (3) 移植後 365 日の全生存率 (4) 再生不良性貧血に対する治療効果</p>
被験者の母集団	免疫抑制療法を行ったにもかかわらず、輸血依存性が解消されなかったやや重症、重症又は最重症の再生不良性貧血患者。ただし、HLA 一致血縁ドナーを有する場合は、免疫抑制療法の前治療の有無を問わない。
治験デザイン	<p>非盲検試験（多施設共同研究オープン試験）</p> <p>なお、推奨用量の推定は CRM で行うが、予めコホート法で CRM の開始用量を決定する</p>
対照の種類	該当せず
投与期間	6 日
方法	<p>輸血依存性のやや重症、重症又は最重症再生不良性貧血患者に対する同種造血幹細胞移植の前処置薬としてアレムツズマブを投与し、生着、急性及び慢性 GVHD、再発、移植前処置関連毒性、感染症及び生存等について移植後 1 年間の経過観察を行う。また、アレムツズマブの薬物動態の検討を行う。</p> <p>コホート法での割付け用量、並びに CRM での増量又は減量は、移植後 60 日以内の grade II 以上の急性 GVHD の発症頻度に基づき決定する。</p>

実施医療機関数	5 施設 (予定)
被験者数 その統計学的根拠 (有無) の提示	【総被験者数】 最少 17 例、最大 38 例 コホート法で 6 例、CRM では 11 例以上 38 例以下であり、コホート法及び CRM を合わせた推奨用量における評価可能例数は 14 例。 【統計学的根拠】 有
有害事象	治験薬が投与された際に起こる、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、又は病気のことであり、被験者からの自発報告、問診、検査結果等により調査されたものとする。なお、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。
データの統計解析計画	移植後 60 日以上生存し、60 日以内に生着、かつ grade II 以上の GVHD を発症していない症例数の解析対象例に対する比率を算出する。
被験者募集の開始予定日と終了予定日	【募集開始予定日】 2004 年 11 月 【募集終了予定日】 2008 年 7 月 【治験終了予定日】 2009 年 7 月
被験薬、対照薬の製造業者	【被験薬】 Schering AG (ドイツ) 【対照薬】 対照薬なし
治験薬提供者	日本シエーリング株式会社 〒532-0004 大阪市淀川区西宮原 2-6-64

3. 目次

1. 標題ページ.....	1
2. 概要.....	2
3. 目次.....	4
4. 治験責任医師等及び治験管理組織.....	7
4.1. 治験責任医師.....	7
4.2. 治験管理組織.....	7
5. 緒言.....	12
5.1. 同種造血幹細胞移植.....	12
5.2. 再生不良性貧血の治療方法.....	12
5.3. 再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植.....	12
5.4. アレムツズマブを用いた再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植.....	13
5.5. リン酸フルダラビンをを用いることによる心毒性の軽減.....	14
6. 治験の目的.....	16
7. 治験の計画.....	16
7.1. 治験の全般的デザイン及び計画の記述.....	16
7.2. 対照群の選択を含む治験デザインについての考察.....	19
7.3. 治験対象母集団の選択.....	20
7.3.1. 仮登録時患者選択・除外基準.....	20
7.3.1.1. 仮登録時患者選択基準.....	20
7.3.1.2. 仮登録時患者除外基準.....	21
7.3.2. 仮登録時ドナー選択・除外基準.....	22
7.3.2.1. 仮登録時ドナー選択基準.....	22
7.3.2.2. 仮登録時ドナー除外基準.....	24
7.3.3. 本登録時患者選択基準.....	24
7.3.4. 患者の治療又は評価の打ち切り.....	25
7.3.4.1. 患者毎の中止.....	25
7.3.4.1.1. 治験中止時の検査.....	25
7.3.4.1.2. 治験中止後の治療.....	26
7.3.4.2. 治験全体の中止.....	26
7.3.4.3. 治験全体の中止基準.....	26
7.3.4.4. 効果・安全性評価委員会による審査と治験の中止又は変更.....	26
7.4. 投与方法（治療法）.....	27
7.4.1. 投与方法（治療法）.....	27
7.4.1.1. プロトコール治療.....	27
7.4.1.1.1. 移植前処置.....	27
7.4.1.1.2. ドナーからの骨髄採取.....	30
7.4.1.1.3. 骨髄液の輸注.....	30
7.4.1.1.4. 急性 GVHD 予防及び治療.....	31
7.4.1.1.5. 生着までの G-CSF 投与.....	32
7.4.1.2. キメラ形成の検索と対処法.....	32
7.4.1.3. プロトコール治療中止、治療変更規準.....	32
7.4.2. 治験薬の同定.....	33

7.4.2.1.	使用薬剤.....	33
7.4.2.2.	治験薬の表示	33
7.4.2.3.	治験薬の包装	33
7.4.2.4.	主な有害事象	33
7.4.2.5.	禁忌.....	34
7.4.2.6.	併用薬剤.....	34
7.4.2.6.1.	リン酸フルダラビン（前処置療法）	34
7.4.2.6.2.	シクロホスファミド（前処置療法）	34
7.4.2.6.3.	シクロスポリン（急性 GVHD 予防）	35
7.4.2.6.4.	メトトレキサート（急性 GVHD 予防）	35
7.4.3.	治療群への患者の割付け方法.....	36
7.4.3.1.	割付け方法	36
7.4.3.2.	登録.....	36
7.4.3.3.	登録に際しての注意事項	36
7.4.4.	治験における用量の選択.....	37
7.4.5.	各被験者の用量の選択及び投与時期.....	39
7.4.6.	盲検化.....	39
7.4.7.	前治療及び併用療法・支持療法.....	39
7.4.7.1.	推奨される併用療法・支持療法	39
7.4.7.2.	許容されない併用療法・支持療法.....	40
7.4.7.2.1.	仮登録～前処置開始前	40
7.4.7.2.2.	前処置期間中.....	40
7.4.7.2.3.	前処置開始後.....	40
7.4.7.3.	後治療	41
7.4.8.	治療方法の遵守	41
7.5.	有効性及び安全性の変数（評価項目・臨床検査・評価スケジュール）	42
7.5.1.	有効性及び安全性の評価のための手順及びフローチャート.....	42
7.5.1.1.	登録前評価項目	44
7.5.1.1.1.	仮登録時患者背景	44
7.5.1.1.2.	仮登録時ドナー背景.....	44
7.5.1.1.3.	本登録時患者背景	45
7.5.1.2.	前処置開始前評価	45
7.5.1.3.	治療観察中（前処置開始後～day 365）の検査と評価.....	45
7.5.1.3.1.	身体所見.....	45
7.5.1.3.2.	臨床検査.....	45
7.5.1.3.3.	心エコー.....	46
7.5.1.3.4.	前処置関連毒性.....	46
7.5.1.3.5.	抗アレムツズマブ抗体.....	46
7.5.1.3.6.	造血回復の評価.....	46
7.5.1.3.7.	感染症の評価.....	46
7.5.1.3.8.	造血機能の評価.....	47
7.5.1.3.9.	完全キメラの評価	47
7.5.1.3.10.	急性 GVHD の評価.....	47
7.5.1.3.11.	免疫能の評価.....	47
7.5.1.3.12.	慢性 GVHD の評価.....	48
7.5.1.4.	臨床的に考慮すべき検査値又は検査値の変動.....	49
7.5.1.5.	投与状況.....	49
7.5.2.	評価項目の適切性.....	49
7.5.3.	有効性の変数（効果判定とエンドポイントの定義）	50
7.5.3.1.	有効性の主要変数.....	50
7.5.3.2.	有効性の副次変数.....	50
7.5.4.	安全性の変数.....	51

7.5.4.1.	有害事象.....	51
7.5.4.1.1.	文書化.....	51
7.5.4.1.2.	予測される有害事象.....	55
7.5.4.1.3.	予測できない副作用.....	57
7.5.4.2.	特殊な報告対象の取扱い.....	57
7.5.4.3.	その他の安全性の変数.....	57
7.5.5.	薬物動態と生物学的分析法.....	58
7.5.5.1.	症例数.....	58
7.5.5.2.	採血時期.....	58
7.5.5.3.	薬物動態解析用検体のラベル表示及び取扱い.....	60
7.5.5.4.	測定法.....	60
7.5.5.5.	薬物動態の評価.....	60
7.6.	データの品質保証.....	62
7.6.1.	原資料の直接閲覧.....	62
7.7.	統計手法及び症例数の決定.....	64
7.7.1.	統計及び解析計画.....	64
7.7.1.1.	解析対象及びデータの取扱い.....	64
7.7.1.2.	統計解析の一般原則.....	65
7.7.1.3.	解析項目及び解析手法.....	65
7.7.1.3.1.	解析対象例の概要.....	65
7.7.1.3.2.	主要変数の解析.....	65
7.7.1.3.3.	副次変数の解析.....	66
7.7.2.	症例数の決定.....	66
7.7.2.1.	症例数及び設定根拠.....	66
7.8.	倫理.....	67
7.8.1.	治験審査委員会.....	67
7.8.2.	治験の倫理的実施.....	67
7.8.3.	患者及びドナーへの情報及び同意.....	67
7.8.4.	被験者の健康被害に対する補償／保険.....	70
7.9.	データの取扱いと記録の保管.....	70
7.9.1.	データの記入.....	70
7.9.2.	症例報告書等の送付.....	71
7.9.3.	保管.....	71
7.10.	薬剤管理.....	71
7.11.	金銭の支払い.....	72
7.12.	金銭・利益供与の開示.....	72
7.13.	公表に関する取り決め.....	72
8.	引用文献の一覧.....	73
9.	本治験で用いる用語の定義及び略語.....	76
9.1.	用語.....	76
9.2.	略語.....	77
10.	別添資料.....	80

4. 治験責任医師等及び治験管理組織

4.1. 治験責任医師

氏名	所属及び職名	住所
谷口修一	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液科 部長	〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2 TEL 03-3588-1111
神田善伸	東京大学医学部附属病院 血液腫瘍内科 講師	〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1 TEL 03-3815-5411
中尾眞二	金沢大学医学部附属病院 血液内科・呼吸器内科 教授	〒920-8640 金沢市宝町13-1 TEL 076-265-2000
鈴木憲史	日本赤十字社医療センター 血液内科 部長	〒150-0012 東京都渋谷区広尾4-1-22 TEL 03-3400-1311
宮村耕一	名古屋第一赤十字病院 血液内科 部長	〒453-8511 名古屋市中村区道下町3-35 TEL 052-481-5111

治験責任医師及び治験分担医師の変更が生じる場合は、現任者が速やかに治験支援センターに連絡する。その後、治験支援センターは必要な手続きを行う。

4.2. 治験管理組織

(1) 治験調整委員会

谷口修一 (委員長) ^{1), 2)}	国家公務員共済組合連合会虎の門病院 血液科 部長
高上洋一 ²⁾	国立がんセンター中央病院 薬物療法部 部長
牧本 敦 ²⁾	国立がんセンター中央病院 第二領域外来部
森慎一郎 ²⁾	国立がんセンター中央病院 幹細胞移植科 医長
神田善伸 ^{1), 2)}	東京大学医学部附属病院 血液腫瘍内科 講師
湯地晃一郎 ²⁾	東京大学医科学研究所附属病院 内科
和気 敦 ¹⁾	国家公務員共済組合連合会虎の門病院 血液科
松村有子 ¹⁾	東京大学医科学研究所 探索医療ヒューマンネットワークシステム部門 助手

1): 有害事象判定委員、2): プロトコール委員

以下の業務について、治験責任医師から治験調整委員会に委嘱される。

1. 治験関連資料の作成、改訂
 - 治験薬概要書の作成
 - 治験実施計画書（症例報告書、同意説明文書を含む）の作成
2. 治験相談の実施
3. 実施医療機関との調整業務
 - 治験の計画の届出
 - 治験責任医師への副作用情報の通知
 - 厚生労働大臣への副作用等の報告
 - 治験実施計画書の遵守方法、臨床上及び検査上の所見の評価に関する統一基準の遵守方法、並びに症例報告書の記入方法の協議
 - 治験中に得られた安全性及び有効性データの検討、並びに効果・安全性評価委員会への治験の中止及び変更の諮問
 - 効果・安全性評価委員会の「審議に関する手順書」の作成
 - 効果・安全性評価委員会の審議結果と勧告内容の検討、並びに治験の継続、中止あるいは変更の決定
 - 効果・安全性評価委員会の審議の記録作成、及び保管
 - 治験薬中央管理
 - 症例登録時の適格性の確認
 - 統計解析責任者との協議によるデータの採否の検討
4. 実施医療機関との治験実施に関する契約
5. 業務の委託に関する契約
6. 治験総括報告書の作成

なお、「3. 実施医療機関との調整業務」のうち、治験中に得られた安全性のデータの検討は有害事象判定委員会が行い、それ以外の1から6の業務についてはプロトコール委員が行う。

(2) モニター

大関賢悟	ナイフィックス株式会社
佐野大和	ナイフィックス株式会社
山口明子	ナイフィックス株式会社
高見重昭	ナイフィックス株式会社
東出健次	ナイフィックス株式会社
中村知恵	ナイフィックス株式会社

〒103-0026 東京都中央区日本橋兜町 21-7
TEL: 03-5651-1411 FAX: 03-3660-0402

(3) モニタリング委員会

山下卓也	東京都立駒込病院
森 毅彦	慶應義塾大学病院
久住英二	同愛記念病院
宮腰重三郎	国家公務員共済組合連合会虎の門病院
金 成元	国立がんセンター中央病院

モニターが行う直接閲覧における原資料と症例報告書等の記入項目の照合に際して、必要に応じて医学的側面についてサポートを行う。なお、本委員はモニター及び監査担当者と同様、患者の身元を明かにする記録について守秘義務を負う。

(4) 監査担当者

本川 裕 日本臨床研究支援ユニット会員

(5) 治験支援センター

佐藤 恒 日本臨床研究支援ユニット
〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-13 西山興業御茶ノ水ビル 3F
TEL: 03-5297-6258 FAX: 03-5297-6259

症例の登録、治験計画の届出、重篤有害事象の治験実施医療機関の治験責任医師への通知及び当局への報告について治験調整委員会を支援するとともに、データマネジメント業務を行う。

久保田 潔 日本医薬品安全性研究ユニット
〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-13 西山興業御茶ノ水ビル 4F
TEL: 03-5297-5866 FAX: 03-5297-5891

治験中の安全性情報の厚生労働大臣への報告書案を作成する。

(6) 効果・安全性評価委員会

田淵 健 神奈川県立こども医療センター 血液科 医長

谷本哲也 鳥取大学医学部附属病院 血液内科

寺倉精太郎 名古屋大学大学院 医学系研究科

治験の進行、安全性データ及び主要な有効性評価項目を評価し、治験調整委員会に治験の継続、変更又は中止を勧告する。

(7) 統計解析責任者

大橋靖雄 東京大学大学院医学系研究科 教授

吉永陽子 スタットコム株式会社 統計解析部
〒113-0034 東京都文京区湯島 1-9-5 お茶の水小柳出ビル 3F
TEL: 03-5840-7729 FAX: 03-5840-7769

統計解析計画書の作成、統計解析及びデータの採否の検討を行う。

(8) 治験薬中央管理者

林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院 薬剤部

〒105-8470 東京都港区虎ノ門 2-2-2
TEL 03-3588-1111 (代表) FAX 03-3560-7783

治験薬提供者である日本シエーリング株式会社から一括して供給される治験薬を適切な条件下で中央管理し、治験支援センターより症例登録（仮登録）の連絡を受け、症例ごとに各施設に配布する。

(9) 治験薬配布業者

谷津 武 日本通運株式会社 中央流通センター事業所 医薬品課
〒136-0075 東京都江東区新砂 2-5-20
TEL 03-3615-5605 FAX 03-3615-3710

治験薬中央管理者の指示に従い、症例ごとに治験薬を冷蔵条件下（2～8℃）で、実施医療機関へ配送する。

(10) 検査実施施設

株式会社エス・アール・エル
〒190-8567 東京都立川市曙町二丁目 41 番 19 号
TEL 042(526)7111（大代表） FAX 042(526)7101

株式会社ファルコバイオシステムズ
本社 〒606-8357 京都市左京区聖護院蓮華蔵町 44-3
TEL 075 (771) 6006

株式会社エス・アール・エルは血漿中 EB ウィルス DNA 定量（PCR 法）、サイトメガロウィルス及び EB ウィルスに対するテトラマーアッセイを実施する。

株式会社ファルコバイオシステムズはキメリズム解析、TREC 及び T 細胞レパトアを実施する。

(11) 薬物濃度測定施設

BioAnaLab Ltd
The Magdalen Centre, Robert Robinson Avenue, The Oxford Science Park, Oxford OX4
4GA, UK
Tel : +44-1865-784470 Fax : +44-1865-784482

アレムツズマブの血中薬物濃度及び抗アレムツズマブ抗体測定を行う。

(12) 治験薬提供者

日本シエーリング株式会社
〒532-0004 大阪市淀川区西宮原 2-6-64

(連絡先)
高橋 健司
〒532-0004 大阪市淀川区西宮原 2-6-64
TEL 06-6396-2841 FAX 06-6398-2266

(13) 緊急時連絡先

平日 (9～17 時)

日本臨床研究支援ユニット
〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-13
西山興業御茶ノ水ビル 3F
TEL 03-5297-6258 FAX 03-5297-6259

夜間、休日連絡先

虎の門病院血液科の携帯電話番号 090-2501-3690

5. 緒言

5.1. 同種造血幹細胞移植

骨髄移植などの造血幹細胞移植では、抗がん剤投与量を骨髄以外の臓器に重篤な障害の発生する一歩手前の極量まで増量させる、あるいは全身放射線照射を併用するなどの、いわゆる骨髄破壊的な (myeloablative) 移植前処置を行い、それに引続いて正常な造血幹細胞を経静脈的に輸注する。幹細胞はやがて骨髄に定着し、正常な造血機能を再構築する。幹細胞移植には大別して、自己幹細胞を用いる自家 (autologous) 移植と、HLA (human leukocyte antigen) が完全又はほぼ一致した健常ドナーの幹細胞を用いる同種 (allogeneic) 移植がある。造血幹細胞の供給源として骨髄を用いる場合を骨髄移植、末梢血から幹細胞を採取する場合を末梢血幹細胞移植、臍帯血を用いる場合を臍帯血移植という。

特に HLA 一致ドナーからの同種造血幹細胞移植は、その技術改良が進んで治療関連毒性が減少した結果、現在では多くの難治性造血器疾患に対する標準的治療の一つとなりつつあり、再生不良性貧血などの非腫瘍性疾患にも応用されている。

同種造血幹細胞移植の最大の障害は、移植片対宿主病 (GVHD、ドナー由来の白血球が患者を攻撃する病態)、強力前処置療法による腎臓、心臓や肝臓の機能障害、間質性肺炎、重度免疫不全状態における細菌、真菌やウイルスによる重症感染症などの治療関連合併症が多く発生することである¹。

5.2. 再生不良性貧血の治療方法

再生不良性貧血とは低形成骨髄に由来する汎血球減少状態として定義される²。先天性の再生不良性貧血としては Fanconi 貧血などが知られているが、後天性の再生不良性貧血とは病態、治療方法が異なるため、本治験では後天性の再生不良性貧血のみを対象とする。

再生不良性貧血は血球減少の程度に応じて重症度分類がなされる。やや重症、重症ならびに最重症の再生不良性貧血に対しては、免疫抑制療法か同種造血幹細胞移植かのいずれかの治療が行われる。

免疫抑制療法はシクロスポリン (CSP) と抗ヒト胸腺細胞抗体 (ATG) の併用、あるいは ATG 単独で行われる。重症再生不良性貧血に対する CSP と ATG の併用療法は 70-80% の有効率と 90% 近い 2、3 年生存率が報告されているが、再発や二次性骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病の発症が、それぞれ全体の 3~30%、5~10% に起こることが問題である。また、有効例においても、好中球の回復までには 2、3 ヶ月程度の期間を要するため、コントロール困難な感染症を有する患者に対して免疫抑制療法を行うことは危険である²。

5.3. 再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植

再生不良性貧血に対する HLA 一致同胞からの同種造血幹細胞移植の成績は極めて優れている。移植が不成功となる最大の要因は移植片拒絶と GVHD であるが、1980 年代には 30% 以上であった移植片拒絶の頻度が、現在は 5~10% 程度に低下し、長期無病生存率も 75~90% に達している。この拒絶率の低下には移植前処置法の改善が大きく寄与している。再生不良性貧血は非腫瘍性疾患であるため、移植前処置の目的は患者の免疫力を抑制して移植片の拒絶を予防することであり、前処置に用いる抗がん剤としては免疫抑制効果の強いシクロホスファミドが用いられてきた。その投与量

は白血病などに対する同種移植におけるシクロホスファミドの投与量(120 mg/kg)を上回る量である(200 mg/kg)。しかし、輸血歴の多い患者においては移植片拒絶が頻発したため、免疫抑制をより強化する目的で、シクロホスファミドに全リンパ節照射(TLI)やATGを併用するようになった^{3,4}。しかし、TLIを併用した場合には、拒絶の頻度は低下したものの、急性GVHDや二次性発癌が増加したため、現在ではあまり行われていない⁵。一方、シアトルグループが行ったシクロホスファミドとATGを併用した前処置では、拒絶は4%以下に抑制され、観察期間の中央値が6年の時点で、生存率は88%に達している³。しかし、非血縁者からの移植やHLAの不一致を伴う血縁者からの移植では、シクロホスファミドとATGを併用しても拒絶の頻度が高いため、少線量の全身放射線照射(2 Gy程度)を加えることによって拒絶を予防している⁶。すなわち、現在、海外で再生不良性貧血に対して標準的に行われている前処置法は、HLA一致同胞間移植の場合はシクロホスファミドとATGの併用、HLA一致非血縁者あるいはHLA一座不一致血縁者からの移植においては、シクロホスファミド、ATGと少線量全身放射線照射の併用である。

なお、ATGは、本邦において移植片拒絶及びGVHD予防の適応は取得されていない。

しかし、シアトルグループが使用しているアブジョン社のウマATG (Atgam) は日本国内では市販されていない。また、フレゼニウス社のウサギATG(Zetbulin)は、ヨーロッパで再生不良性貧血に対する移植前処置薬として使用されているが、その投与量は30 mg/kgを3~4日間投与するという大量投与であり⁷、国内で再生不良性貧血治療に認められている投与量である5 mg/kgを5日間の投与とは比較にならない。すなわち、海外で標準的に行われている前処置法は、現在国内で承認されている薬剤で行うことは不可能なのである

また、ATGの問題点として指摘されているのは、ロット間の製品の差異や、T細胞だけを抑制することによって生じる移植後リンパ増殖性疾患の増加である。

5.4. アレムツズマブを用いた再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植

ATGに代わる薬剤として注目されているのがアレムツズマブである。アレムツズマブはリンパ球などの細胞の表面に存在するCD52に対するモノクローナル抗体で、Chinese hamster ovaryの細胞株を用いて作製されている。米国では慢性リンパ性白血病に対する治療薬として認可されているが、移植前処置と併用することによって、拒絶とGVHDの両方を予防する薬剤としても注目されている。移植前に投与されたアレムツズマブはまずホストのリンパ球を抑制し、さらに移植後も有効血中濃度が維持されるため、ドナーのリンパ球も抑制し、GVHDを予防する。アレムツズマブとATGを比較すると、アレムツズマブはロット間の品質差がないこと、半減期が長いためGVHDの予防効果が強いこと、B細胞も抑制するため移植後リンパ増殖性疾患の発症頻度が低いことなどの利点がある。

移植前処置にアレムツズマブを併用する試みは英国で広く行われている。Mackinnonらは、44症例の造血器腫瘍患者に対する同種造血幹細胞移植においてリン酸フルダラビンとメルファランとアレムツズマブを併用した前処置を行い、主にHLA一致同胞からの移植を行って、グレードIII以上の急性GVHDの発症を完全に抑制することに成功した⁸。この結果に基づき、彼らは47例の非血縁ドナーからの移植にもアレムツズマブを併用し、グレードIII以上の急性GVHDの発症は3症例のみであった⁹。Vassiliouらは8人のHLA一致同胞のいない再生不良性貧血患者に対して、非血縁ドナーあるいはHLA不一致血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植を行った¹⁰。前処置としてはシクロホスファミドとTBI、あるいはリン酸フルダラビンとシクロホスファミドの組み合わせに、Campath-1G(CD52に対するマウスモノクローナル抗体)あるいはアレムツズマブを併用した。全症例が完全ドナー型キメラとなり、グレードIII以上の急性GVHDの発症はなく、移植後の観察期間の中央値が32ヶ月の時点で、全員が無病生存中である。

5.5. リン酸フルダラビンをを用いることによる心毒性の軽減

前述のとおり、再生不良性貧血に対する移植前処置の中心をになう薬剤はシクロホスファミドであり、その標準的な投与量は 200 mg/kg である。しかし、シクロホスファミドの投与量が 180 mg/kg を越えると心毒性の頻度が高くなることが示されており¹¹、特に頻回の輸血による鉄沈着や長期の貧血によって心機能が低下している再生不良性貧血患者については、大量のシクロホスファミドを投与することはしばしば困難である。そこで、シクロホスファミドを減量し、免疫抑制効果の強いリン酸フルダラビンを加えることによって拒絶を予防しようという試みが行われている。

Chan らは頻回の輸血既往のある 5 人の重症再生不良性貧血患者に対して、リン酸フルダラビン (120~150 mg/m²)、シクロホスファミド(100~120 mg/kg)と ATG を併用した前処置を用いて、HLA 一座不一致の血縁ドナーあるいは HLA 一致の非血縁ドナーから骨髄移植を行った¹²。全例にドナー型の完全キメラが得られている。Bacigalupo らは、さらにシクロホスファミドの投与量を減量し、リン酸フルダラビン(150 mg/m²)、シクロホスファミド(1200 mg/m²)と ATG の併用による移植前処置を行っている¹³。HLA 一致血縁ドナー (1 例)、HLA 一座不一致血縁ドナー (4 例) および HLA 一致非血縁ドナー (20 例) からの移植の計 25 例の再生不良性貧血患者に移植を行ったところ、15 歳以下の若年者においては 75%の生存率が得られたが、16 歳以上の 6 例では 3 例に拒絶が起こったため生存率は 25%であった。そのため彼らは、この前処置に TBI 2 Gy を追加した新しいレジメンの有効性を検討しているが、シクロホスファミドの投与量が少なすぎるのではないかと懸念される。

そこで、本治験では、上記の臨床試験の結果に基づき、リン酸フルダラビンと減量シクロホスファミド(100 mg/kg)とアレムツズマブの投与によって、再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植を安全に行うことができることを評価するとともに、その成績を用いることによりアレムツズマブの移植前処置薬としての承認を得て、多くの国民に利益をもたらすことを目的とする。

なお、本治験計画については、平成 16 年 2 月 26 日に医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構と治験相談を行い、以下の助言を得た。

- ① 日本人での至適用量の検討が必要である。
- ② ハプロ (HLA 不一致) 移植を対象とした複数用量での用量設定試験を実施し、当該試験における日本人の薬物動態、有効性及び安全性を踏まえて、再生不良性貧血を対象とした用量設定試験の必要性について検討することを勧める。
- ③ 主要変数である急性 GVHD の評価期間は 60 日であるが、造血細胞移植学会の定義は 100 日以内であり、評価法について再検討を勧める。
- ④ 症例数の設定については現時点での医療水準を踏まえた根拠が必要。
- ⑤ 再生不良性貧血移植試験で成人と小児について同じ用量で実施する根拠が必要であり、小児を対象とした臨床試験を実施することは勧められない。
- ⑥ 再生不良性貧血移植試験で、ドナーとして 5 歳以上の小児を対象とすることに問題はないか。
- ⑦ ハプロ (HLA 不一致) 移植と再生不良性貧血における同種造血幹細胞移植の治験から「同種造血幹細胞移植時の移植片拒絶及び GVHD の抑制」という広い適応へ一般化する可能性については再検討が必要である。

①については、複数用量にて至適用量を検討することとし、②については、HLA 不一致移植とは患者背景、投与レジメが異なることから、その試験結果に基づいて本試験を開始するよりも、本試験においてもコホート法により用量を検討するステップを得て、薬物動態も踏まえて慎重に検討することで対応可能と判断した。③については、小島らの重症再生不良性貧血に対する非血縁ドナーからの骨髄移植の調査結果¹⁶及び東京大学でのパイロット試験成績からアレムツズマブの有効性が60日で判断可能と考えられた(7.2 参照)。④については、現時点の医療水準に照らして設定した(7.7.2 参照)。また、⑤及び⑥については、小児を対象としないこととし、ドナーの年齢はハプロ(HLA ミスマッチ)移植試験と同様、12歳以上65歳以下とした。⑦は、本治験から期待される結果に基づいて「再生不良性貧血における同種造血幹細胞移植時の移植片対宿主病及び移植片拒絶の抑制」を適応症として承認申請を行うことを予定している。

本治験は、本治験実施計画書及びICH-GCPに基づく「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(厚生労働省令第106号)」(平成15年6月12日)を遵守し、多施設共同での医師主導治験として実施する。

6. 治験の目的

本治験の目的は、輸血依存性のやや重症、重症又は最重症の再生不良性貧血患者を対象として、同種造血幹細胞移植におけるアレムツズマブの推奨用量を CRM (Continual Reassessment Method、連続再評価法) により検討するとともに、当該用量において同種造血幹細胞移植が安全に行えることを示すことである。また、前処置薬投与後の薬物動態として、アレムツズマブの血清中濃度について検討する。

7. 治験の計画

7.1. 治験の全般的デザイン及び計画の記述

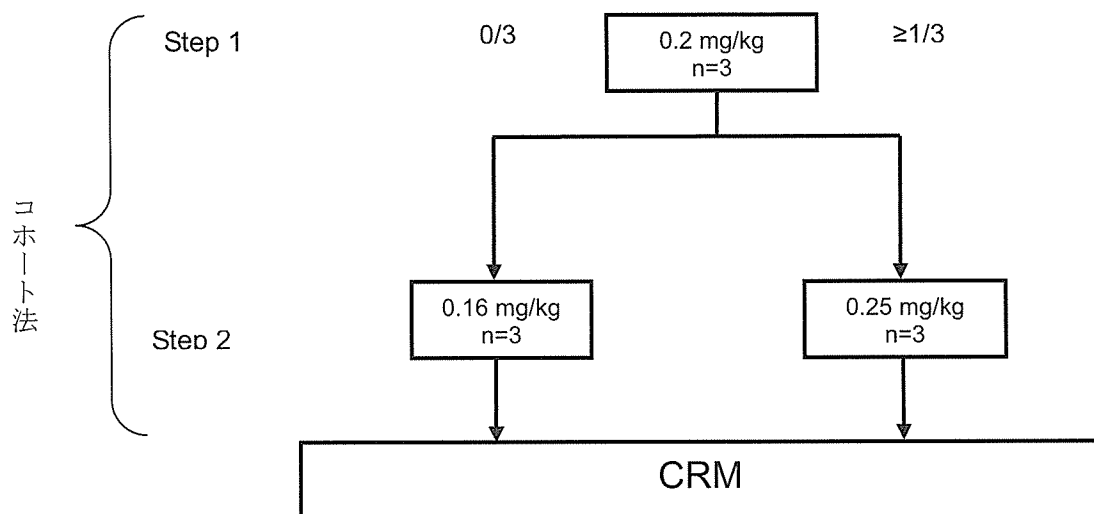
本治験は、アレムツズマブを用いることにより再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植を安全に行うことが可能であることを検討する多施設共同の非盲検試験である。

対照群については設定しない。

主要変数は、幹細胞移植後 60 日以上生存し、60 日 (day 60) 以内に生着、かつ grade II 以上の急性 GVHD が発症していない症例 (成功例) の比率であり、副次変数の評価のため、幹細胞移植後 180 日 (day180) までの有効性及び安全性評価のための検査を実施し、追跡期間である day181 から day365 では、慢性 GVHD、感染症等の移植関連毒性、再生不良性貧血の治療効果、重篤な有害事象及び転帰について調査を行う。

なお、急性 GVHD 予防及び治療、造血回復、感染症のための処置等については規定を設け、適宜実施する。

投与計画については図 1 に示したとおり、0.20mg/kg を開始用量 (step1) として、GVHD 非発現率の期待値及び期待値が 60%を超える確率が 90%以上となることを基準とした CRM による検討結果を参考として、3 例ずつのコホート法により、0.16mg/kg あるいは 0.25mg/kg を投与 (step2) し、CRM の開始用量を決定する。step3 以降の CRM においても、GVHD 非発現率の期待値が 60%を超える確率が 90%以上となることを基準として用量選択を行い、最も早く必要症例数に達した用量を推奨用量と定め、その結果を主要変数の評価に用いる。



分母は該当する用量での被験者数、分子は移植後 60 日以内の grade II 以上の急性 GVHD が発症した被験者数を示す（別添 11 CRM 計画書参照）。

図 1 投与計画

患者登録にあたっては、患者のみならずドナーの適格性を判定する必要があることから、本登録に先立ち仮登録のための選択・除外基準を設け、患者及びドナーの適格性を評価する。その後、本登録時患者選択基準を満足する場合に本登録が可能となり、移植前処置療法が開始される。

前処置療法については HLA 一致血縁者からの移植においてはリン酸フルダラビン、シクロホスファミド、アレムツズマブ、HLA 一座不一致の血縁者、HLA 一致非血縁者あるいは HLA DRB1 一座不一致非血縁者からの移植においてはリン酸フルダラビン、シクロホスファミド、少線量全身放射線照射（TBI）、アレムツズマブとした（図 2）。

必要症例数については、コホート法で 6 例、CRM では最少 11 例、最大 32 例であり、総症例数は 38 例以上となる。推奨用量での評価可能例数はコホート法及び CRM を合わせ 14 例である。

症例登録期間は、3 年 9 ヶ月とする。

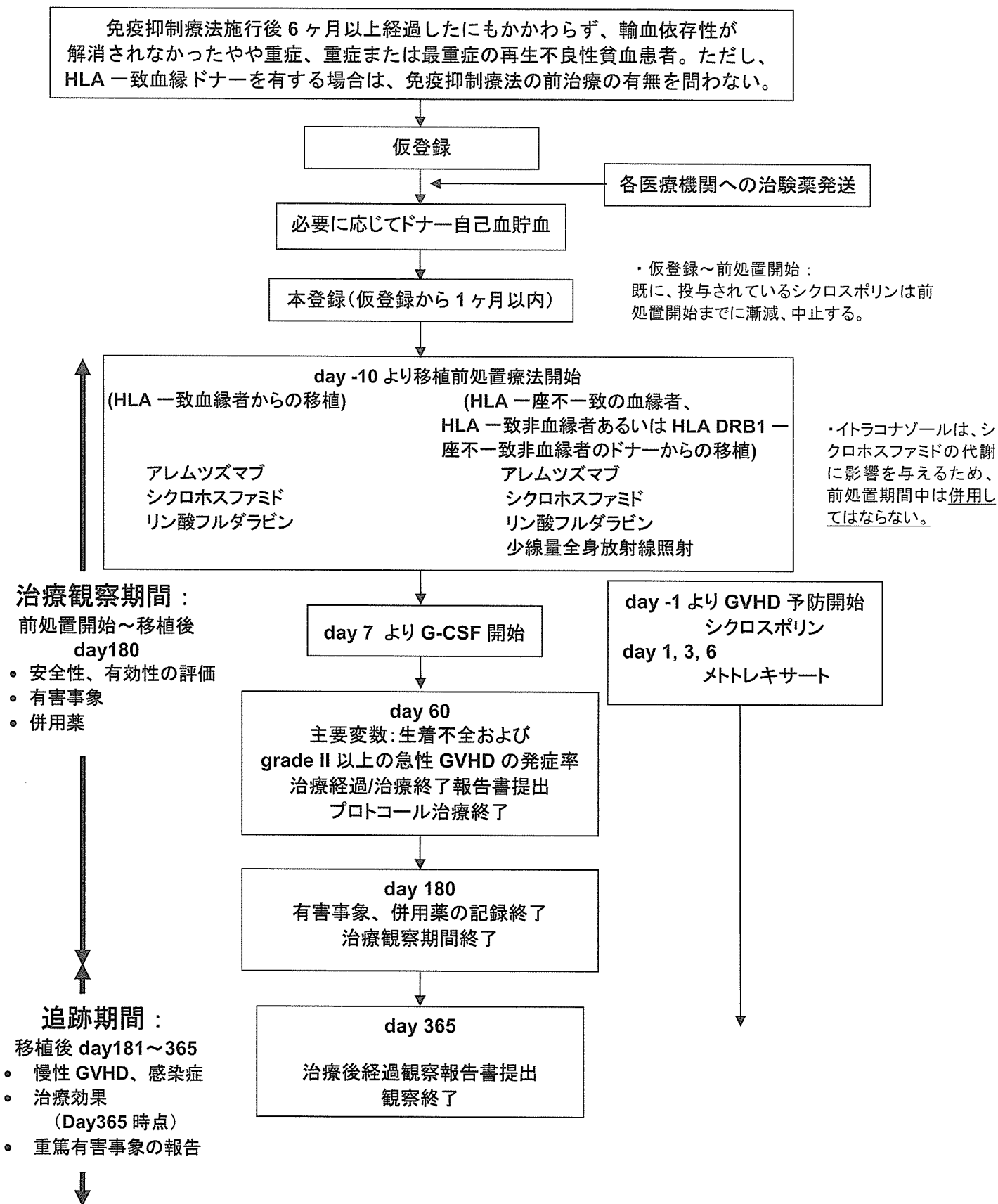


図 2 治験の流れ