

7.4.5. 各被験者の用量の選択及び投与時期

本剤の投与量は「7.1 治験の全般的デザインおよび計画の記述」に示したとおり、コホート法では急性 GVHD の grade II 以上の発現状況から 0.16、0.2 及び 0.25 mg/kg のうち 2 用量が投与される (0.16、及び 0.2 mg/kg あるいは 0.2 及び 0.25 mg/kg)。CRM では、急性 GVHD の grade II 以上の発現率の事前推定値と実測値を踏まえ、0.16、0.2、あるいは 0.25 mg/kg のいずれかの投与量が適宜決定される (別添 11 CRM 計画書参照)。

前処置療法についてはドナーの種類により決定される。投与日は、「7.4.1.1.1. 移植前処置」に示したとおり day-10～day-5 であり、投与時刻は 10 時 30 分～14 時 30 分とする。

7.4.6. 盲検化

本治験は非盲検で行う。

7.4.7. 前治療及び併用療法・支持療法

再生不良性貧血に対する前治療 (免疫抑制療法、輸血など、移植前処置開始以前に行われた治療)、移植前処置療法及び治療観察期間 (前処置開始から day 180) までに用いた併用薬及び併用療法 (GVHD 予防・治療、感染症予防・治療、DLI 等) について、症例報告書に必要事項を記載する。

7.4.7.1. 推奨される併用療法・支持療法

(1) 移植前処置における支持療法

- (a) 悪心・嘔吐の予防のため制吐剤を適切に用いる。
- (b) その他、重篤な毒性が生じた場合、治験責任/分担医師の判断にて適切な処置を実施する。

(2) 感染症予防

細菌・真菌・ウイルス感染症の予防の投薬について規定しないが、以下の方法を推奨する。前処置開始時から好中球の生着確認時までキノロン系経口薬を投与する。

フルコナゾール 100～400 mg/day あるいはイトラコナゾール 200 mg/day を移植前処置開始日から免疫抑制剤の終了日まで投与する。ただし、イトラコナゾールはシクロホスファミドの代謝に影響を与えることが知られているため、前処置期間中のイトラコナゾールの投与は行わない²⁷。

単純ヘルペスウイルス感染症及び帯状疱疹予防のため、アシクロビルを day -7 から day 35 まで 600～1,000 mg/day 経口あるいは 250～750 mg/day 点滴静注の投与を行う。Day 36 から免疫抑制剤終了までの期間、帯状疱疹予防のためアシクロビル 200～400 mg/day を経口投与する²⁸。

カリニ肺炎の予防のため、Sulfamethoxazole/Trimethoprim (ST) 合剤を生着後から少なくとも免疫抑制剤終了まで、1 日 1 錠連日投与、あるいは 1 日 2～4 錠の 2 分割投与を週に 2 日行う。ST 合剤の使用が困難な場合はペンタミジン 300 mg、2～4 週ごとの吸入で代用してもよい。

サイトメガロウイルス感染のモニターとして、サイトメガロウイルス抗原血症検査 (C10/C11 あるいは C7-HRP) を生着後から週 1～2 回施行する。サイトメガロウイルス抗原血症検査の結果に基づいて適宜ガンシクロビルを投与する。免疫グロブリンの使用に関しては治験責任/分担医師の判断に委ねる。

(a) 細菌・真菌感染症予防（例）

前処置開始時から好中球回復時までシプロフロキサシンを 1 日 600 mg の 3 分割投与、フルコナゾール 1 日 200 mg を 1 回投与する。

(b) ガンシクロビルの投与開始規準（例）

C10/C11 でカウントされた陽性細胞が 2 スライド合計で 3 個以上となった時点あるいは C7-HRP で陽性細胞数が 2 個以上となった時点。

(c) ガンシクロビルの投与量（例）

5 mg/kg の 1 日 2 回、連日投与を開始する²⁹。サイトメガロウイルス陽性細胞が C10/C11 で 2 スライド合計で 3 個未満あるいは C7-HRP で 2 個未満になった時点でガンシクロビル投与を減量ないし中止する。(1 日 2 回投与していた場合には 1 日 1 回投与に減量する。1 日 1 回投与していた場合には中止する。) 東京大学での経験上、1 日 1 回投与で開始した場合³⁰、1 症例を除いて全例で 2 回投与への増量を必要としたため、開始量として 1 日 2 回投与を推奨する。

(3) 血液製剤

血液製剤使用の目安として、赤血球輸血は Hb 8 g/dl 以下、血小板輸血は血小板 $2.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 以下とし、必要最小限に留める。ただし患者の年齢、出血傾向、合併症その他臨床的状态により治験責任/分担医師が必要性を総合的に判断して施行する。

7.4.7.2. 許容されない併用療法・支持療法

許容されない併用薬剤及び支持療法を以下に示す（別添 15 参照）。

7.4.7.2.1. 仮登録～前処置開始前

ATG は、有効血中濃度が約 30 日持続することが報告されているため³¹、ATG 最終投与から移植前処置開始までは 2 ヶ月以上経過していること。また、CSP は前処置開始までに漸減、中止する。

7.4.7.2.2. 前処置期間中

イトラコナゾールはシクロホスファミドの代謝に影響を与えることが知られているため、前処置期間中の投与は行わない。

7.4.7.2.3. 前処置開始後

前処置開始から day 60 までの期間中は、再生不良性貧血の治療を目的とした薬剤は許容しない。ただし、GVHD の治療に用いる副腎皮質ホルモンなどは許容される。

ドナーリンパ球輸注（DLI）は、原則実施しない。なお、DLI が実施された際は、DLI の目的、施行回数・施行日、各施行時の輸注 T 細胞数、を症例報告書に記録する。

また、免疫抑制剤の減量方法は「7.4.1.1.4. 急性 GVHD 予防及び治療」に規定した方法に従い、急速減量を行わない。これら規定によらない治療法を選択した場合、プロトコール逸脱又は違反となる。

7.4.7.3. 後治療

- (1) 被験者ごとのプロトコール治療中止の規準 (7.3.4.1.) に該当した場合、その後の治療は規定しない。
- (2) 「7.4.1.1.4. 急性 GVHD 予防及び治療」に記載した急性 GVHD の初期治療に不応性の場合の救援療法は規定せず、治験責任／分担医師の方法に委ねる。

7.4.8. 治療方法の遵守

治験責任医師、治験分担医師又は治験協力者は、被験者に対して以下の内容を遵守事項として十分な説明を行うものとする。

- (1) 治験責任／分担医師の指示に従うこと
- (2) 他の薬の服用について必ず治験責任／分担医師に報告すること
- (3) 他の治療について必ず治験責任／分担医師に報告すること
- (4) 服薬方法、服薬量及び服薬時期
- (5) 検査項目の内容及びその時期
- (6) 次回来院予定日（外来の場合）

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)

これらのデータに関する原資料は、特別な記載がない限り、診療記録、看護記録、診療録に添付された臨床検査データ、バイタルサインデータ、治験薬管理表とする。

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

患者及びドナーの仮登録前検査、患者の本登録前及び前処置開始前の検査スケジュールを表 2、患者の前処置開始後の検査スケジュールを表 3に示す。

表 2 前処置開始前の検査スケジュール

| | 仮登録前検査 | | | | | | 本登録前検査 | 患者背景 ^{*3} | |
|---------------|--------|-----------------|------|---------------------|-------|-------|--------|--------------------|-----------------|
| | 患者背景 | | | ドナー背景 ^{*2} | | | | 前処置開始前 28日以内 | 前処置開始前 14日以内 |
| 日 (仮登録日 0) | 不問 | 28日以内 | 7日以内 | 不問 | 90日以内 | 28日以内 | | | |
| 日 (本登録日 0) | | | | | | | 7日以内 | | |
| 身体所見 | | ○ ^{*1} | ○ | | | ○ | ○ | ○ | |
| 末梢血算 | | ○ | | | | ○ | | ○ | |
| 血液生化学 | | | ○ | | | ○ | ○ | ○ | |
| クレアチニン・クリアランス | | | | | | | ○ | | |
| 胸部 X 線 | | | ○ | | ○ | | | | |
| 動脈血酸素飽和度 | | | ○ | | ○ | | ○ | | |
| 骨髄穿刺検査 | | ○ | | | | | | ○ | |
| 染色体分析 | | ○ | | | | | | | |
| 心エコー | | ○ | | | | | | ○ | |
| 安静時 12 誘導心電図 | | ○ | | | ○ | | | | |
| 抗アレルムツズマブ抗体 | | | | | | | | ○ | |
| キメラ解析 | | | | | | | | ○ ^{*4} | |
| 呼吸機能 | | | | | ○ | | | | |
| 血清検査 | | ○ | | | ○ | | | | |
| 妊娠検査 | | ○ | | | | | | | |
| HLA typing | ○ | | | ○ | | | | | |
| 血液型(ABO, RhD) | ○ | | | ○ | | | | | |

*1: 身長のみ

*2: 血縁ドナーのみ(非血縁ドナーの場合は、可能な範囲で調査)

*3: 仮・本登録時で規定範囲内のデータが測定されている場合は不要。

*4: 解析対象とすべき遺伝子部位を決定するため、ドナーの採血も実施(ドナーの採血は移植日当日でも可とする)。

表 3 前処置開始後の検査スケジュール

| | 日 (移植日 0) | 前処置 | | | | | | | 移植～60日 | | | | | | 移植 61 ～180日 | 移植 181 ～365日 |
|------------------|---------------------------------------------|-------------|----|----|----|----|----|----------------------|--------|---|-----|----|-----|--------------------------|-----------------|-----------------|
| | | -10 ~ -7 | -6 | -5 | -4 | -3 | -2 | -1 | 0 | 1 | 3,6 | 7≤ | ≥28 | 29～60 | | |
| 前処置 療法 | アレムツズマブ | ○ (1回/日) | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | |
| | リン酸フルダラビン | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | | | |
| | シクロホスファミド | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | | | |
| | TBI 2Gy*1 | | | | | | | ○ | | | | | | | | |
| 急性 GVHD 予防 | シクロスポリン 3 mg/kg/day | | | | | | | | | | | | | | | → |
| | メトトレキサート 10 mg/m ² /day | | | | | | | | ○ | | | | | | | |
| | メトトレキサート 7 mg/m ² /day | | | | | | | | | ○ | | | | | | |
| 生着 促進 | G-CSF 投与 (生着確認まで実施) | | | | | | | | | | | | | ○ | | |
| | 身体所見 | | | | | | | ○ (週 3 回) *2 | | | | | | ○*5 (週 1 回) | ○*6 (月 1 回) | |
| | 末梢血算 | | | | | | | ○ (週 3 回) *2 | | | | | | ○*5 (週 1 回) | ○*6 (月 1 回) | |
| | 血液生化学 | | | | | | | ○ (週 3 回) *2 | | | | | | ○*5 (週 1 回) | ○*6 (月 1 回) | |
| | 前処置関連毒性 | | | | | | | ○ (週 3 回) *2 | | | | | | | | |
| | 造血回復の評価 | | | | | | | ○ | | | | | | | | |
| | 心エコー | | | | | | | ○ (30) | | | | | | | | |
| 感染症 の評価 | サイトメガロウイルス 抗原血症検査 (C10/C11 又は C7-HRP) | | | | | | | ○ (週 1 回) (生着確認から実施) | | | | | | | ○*3 (週 1 回) | |
| | 血漿中 EB ウイルス DNA (PCR 法) | | | | | | | | | | | | | ○ (90±7, 180±15) | | |
| | 造血機能評価 | | | | | | | ○ (60±7) | | | | | | ○ (90±7, 180±15) | ○ (365±15) | |
| | 完全キメラの評価 | | | | | | | 30±7 日、60±7 | | | | | | ○ (90±7, 180±15) | ○ (365±15) | |
| | 急性 GVHD の評価 (day100 まで) | | | | | | | ○ | | | | | | ○ | | |
| | 免疫能の評価 | | | | | | | ○ (60±7) | | | | | | ○*4 (90±7, 180±15) | ○*4 (365±15) | |
| | 抗アレムツズマブ抗体 | | | | | | | 7±1、35±2 | | | | | | 70±2 | | |
| | 慢性 GVHD の評価 (day101 以降) | | | | | | | | | | | | | ○ | ○ | |

*1 : HLA 一座位一致の血縁者、HLA 一致の非血縁者あるいは HLA DRB1 一座位不一致非血縁者からの移植の場合のみ。

*2 : 経過良好で患者が退院した場合は、外来にて週 1 回実施。

*3 : 移植後 100 日以上経過し、かつサイトメガロウイルス陽性細胞が 2 回連続して C10/C11 で 2 スライド合計で 3 個未満あるいは C7-HRP で 2 個未満になるまで実施。

*4 : TREC、T 細胞レパトアを移植後 90±7 日、180±15 日、365±15 日日に実施。また、HLA-A*0201 を有する症例については移植後 90±7 日、180±15 日、365±15 日日にサイトメガロウイルス及び EB ウイルスに対するテトラマーアッセイを実施。HLA-A*2402 を有する症例については移植後 90±7 日、180±15 日、365±15 日日にサイトメガロウイルスに対するテトラマーアッセイを実施。

HLA-A*0201 と HLA-A*2402 の両者を有する症例においては、HLA-A*0201 を用いたテトラマーアッセイを実施。

*5 : day34±3、day41±3、day48±3、day55±3 に観察・評価。

*6 : day90±7、day120±7、day150±7、day180±7 に観察・評価。

7.5.1.1. 登録前評価項目

7.5.1.1.1. 仮登録時患者背景

以下の項目について仮登録前 7 日以内に評価・確認する。

- (1) 身体所見： ECOG performance status (別添 2)、体重、血圧
- (2) 血液生化学： 総ビリルビン、GOT (AST)、GPT (ALT)、クレアチニン、CRP、血糖
- (3) 胸部 X-p、動脈血酸素飽和度 (非観血的検査で代用可)

以下の項目については仮登録前 28 日以内に評価・確認する。

- (4) 末梢血算：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画、網状赤血球数
(再生不良性貧血の重症度評価のため、輸血の影響が少ない時点で実施)
- (5) 身長
- (6) 妊娠検査
- (7) 心エコー
- (8) 安静時 12 誘導心電図
- (9) 骨髄穿刺検査、染色体分析
- (10) 血清検査 (HBs-Ag、HBs-Ab、HTLV-I、HIV 抗体、CMV-IgG/IgM)

以下の項目については登録前の実施日は問わない。

- (11) HLA タイピング
- (12) 血液型 (ABO、RhD)

なお、通常の移植療法のために必要な検査については、同種造血幹細胞移植施行の同意に基づき実施した検査結果を、登録データとして用いることができる。

7.5.1.1.2. 仮登録時ドナー背景

ドナー背景として、以下の項目について仮登録前 28 日以内に評価・確認する。非血縁ドナーの場合は、骨髄バンクから送られた資料を参考にし、可能な範囲で記載する。

- (1) 身体所見： ECOG performance status (別添 2)、体重、血圧
- (2) 末梢血算：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画
- (3) 血液生化学： 総ビリルビン、GOT (AST)、GPT (ALT)、クレアチニン、血糖

以下の項目について、仮登録前 90 日以内に評価・確認する。

- (4) 胸部 X-p、動脈血酸素飽和度 (非観血的検査で代用可)
- (5) 安静時 12 誘導心電図
- (6) 呼吸機能検査(%VC、FEV_{1.0%})
- (7) 血清検査 (HBs-Ag、HBs-Ab、HTLV-I、HIV 抗体、CMV-IgG/M)

以下の項目については登録前の実施日は問わない。

- (8) HLA タイピング
- (9) 血液型 (ABO、RhD)

なお、通常の移植医療のために必要な検査については、同種造血幹細胞採取施行についての同意があれば、治験の同意取得前にドナー検診を施行することができる。

7.5.1.1.3. 本登録時患者背景

以下の項目について本登録前7日以内に評価・確認する。

- (1) 身体所見： 体重
- (2) 血液生化学： 総ビリルビン、GOT (AST)、GPT (ALT)、クレアチニン
- (3) クレアチニン・クリアランス (24時間蓄尿により実施する)
- (4) 動脈血酸素飽和度 (非観血的検査で代用可)

7.5.1.2. 前処置開始前評価

以下の項目について前処置開始前14日以内に評価・確認する。なお、仮・本登録時の検査で規定範囲内のデータがある場合は、再検査不要とする。

- (1) 身体所見： ECOG performance status (別添2)、体温 (1日内の最高体温)、血圧 (1日内の初回測定値)、体重 (1日内の初回測定値)
- (2) 末梢血算： 白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画 (%)、網状赤血球数 (‰)
- (3) 血液生化学等：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、ALP、GOT (AST)、GPT (ALT)、LDH、BUN、クレアチニン、電解質 (Na、K、Cl、Ca)、 γ -GTP、CRP
- (4) キメラ解析

以下の項目について前処置開始前28日以内に評価・確認する。なお、仮・本登録時の検査で規定範囲内のデータがある場合は、再検査不要とする。

- (5) 骨髄穿刺検査
- (6) 心エコー
- (7) 抗アレムツズマブ抗体

7.5.1.3. 治療観察中(前処置開始後～day 365)の検査と評価

7.5.1.3.1. 身体所見

ECOG performance status (別添2)、体温 (1日内の最高体温)、血圧 (1日内の初回測定値)、体重 (1日内の初回測定値)

- ・ day -10～day 28：週3回観察・評価する。なお、経過良好で患者が退院した場合は、外来にて週に1回観察・評価する。
- ・ day 29～day 60：day34±3、day41±3、day48±3、day55±3に観察・評価する。
- ・ day 61～day 180：day90±7、day120±7、day150±7、day180±7に観察・評価する。

7.5.1.3.2. 臨床検査

- (1) 末梢血算：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画(%)、網状赤血球数(‰)
- (2) 血液生化学等：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、ALP、GOT (AST)、GPT (ALT)、LDH、BUN、クレアチニン、電解質 (Na、K、Cl、Ca)、 γ -GTP、CRP

- ・ day -10～day 28：週3回評価する。

なお、経過良好で患者が退院した場合は、外来にて週に 1 回測定する。

- ・ day 29～day 60 : day34±3、day41±3、day48±3、day55±3 に確認する。
- ・ day 61～day 180 : day90±7、day120±7、day150±7、day180±7 に確認する。

但し、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画については生着日を正確に定めるため、生着の基準を満たすまでは、休日等で検査が実施できない場合を除き 2 日間の連続した欠測がないように測定する。

7.5.1.3.3. 心エコー

心エコーは、Day30±5 に検査を実施する。

7.5.1.3.4. 前処置関連毒性

前処置関連毒性は、NCI-CTC version 3.0 による毒性の Grading (別添 6) に従い、day -10～day28 まで問診・観察及び臨床検査として週 3 回実施する。ただし、胸部 X 線撮影 (又は胸部 CT)、尿検査は、週 1 回以上検査を行う。また、左心室収縮機能は、胸部 X 線写真 (又は胸部 CT)、体重、酸素飽和度をモニターすることにより評価し、心室収縮機能不全が疑われた場合は、心エコーを実施する。上記に係わらず、なんらかの異常が疑われた場合には医師の判断で随時、追加検査を実施する。

なお、経過良好で患者が退院した場合は、外来にて週に 1 回測定する。

7.5.1.3.5. 抗アレムツズマブ抗体

抗アレムツズマブ抗体は、day7±1、day35±2、day70±2 に実施する。

7.5.1.3.6. 造血回復の評価

造血回復に関して、以下の項目を観察・評価する。

- (1) 好中球数の最低値
- (2) 好中球数が $500 /\text{mm}^3$ 未満となった患者のみを対象とし、移植日を起算日として、好中球数が連続して 3 ポイント $500 /\text{mm}^3$ を超えた日のうち最初の日までの日数 (好中球生着日)
- (3) 血小板数が $2.0 \times 10^4 /\text{mm}^3$ 未満となった患者のみを対象とし、移植日を起算日として、
 - (a) 直前の血小板輸血から 3 日以上経過した後に、血小板数が 3 ポイント連続して $2.0 \times 10^4 /\text{mm}^3$ 以上となった最初の日
 - (b) 最後に血小板輸血を行った日
- (4) 血小板数 $5.0 \times 10^4 /\text{mm}^3$ 未満となった患者のみを対象とし、直前の血小板輸血から 3 日以上経過した後に、血小板数が 3 ポイント連続して $5.0 \times 10^4 /\text{mm}^3$ 以上を確認した最初の日

* 好中球数は白血球数と白血球分画の好中球 (桿状核球と分葉核球の合計) の割合から算出する。休日などで白血球分画が検査できない場合には、直前の検査可能日の分画を流用して好中球数を計算する。

7.5.1.3.7. 感染症の評価

生着時より day365 まで、週に 1 回サイトメガロウイルス抗原血症検査(C10/C11 あるいは C7-HRP)を行う。

なお、Day100 以上経過し、かつサイトメガロウイルス陽性細胞が 2 回連続して C10/C11 で 2 スライド合計で 3 個未満あるいは C7-HRP で 2 個未満になった場合は検査を終了しても良い。

また、day 90±7、180±15に血漿中 EB ウィルス DNA を PCR 法で定量する。検体は、株式会社エス・アール・エルに提出する。

発熱など感染症を疑う所見がある場合には血液培養、画像検査及び内視鏡検査を含め感染症の診断のための検査を行う。確定診断のために、極力生検組織の病理学的あるいは微生物学的診断を得るよう努力する。

また、前処置開始～day365 までの期間について、以下の内容を確認する。

発現日、事象名（部位、起炎菌など）、grade、重篤度、治療の有無とその内容、転帰及び転帰確認日、治験薬との因果関係

7.5.1.3.8. 造血機能の評価

day 60±7、day 90±7、day180±15、day365±15に骨髓検査を施行し、有核細胞数及び巨核球数を測定する。

7.5.1.3.9. 完全キメラの評価

末梢血を用いたキメラ解析(染色体検査)を以下の時期に施行する。ドナー・レシピエント細胞比は T 細胞 (CD3 陽性細胞) 分画で検討する。

株式会社ファルコバイオシステムズに検体を提出する。

day 30±7、day 60±7、day 90±7、day 180±15、day365±15

7.5.1.3.10. 急性 GVHD の評価

急性 GVHD の評価は、day 0～day100 までの期間について、以下の内容を確認する。

初回診断日、組織学的な証拠(生検部位)、経過中最大 grade (別添 3) 及びその時点での各臓器の stage、gradeIIIへの到達日、治療の有無とその内容、転帰

7.5.1.3.11. 免疫能の評価

IgG、IgA、IgM、末梢血 CD3+/CD4+、CD3+/CD8+、CD3-/CD19+、CD3-/CD56+細胞数を以下の時期に測定する。計測は、各施設でフローサイトメトリーを用いて実施する。総リンパ球数を血算の白血球数とリンパ球の割合から計算し、さらに FSC と SSC でリンパ球を標的としてゲートした細胞中の各細胞の割合を総リンパ球数に乗ずることで、各細胞数を計算する。

day 60±7、day 90±7、day 180±15、day365±15

また、day 90±7、day 180±15、day365±15に TREC と T 細胞レパトアを実施する。

株式会社ファルコバイオシステムズに検体を提出する。

HLA-A*0201 を有する症例については移植後 day 90±7、day 180±15、day365±15に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行う。HLA-A*2402 を有する症例については移植後 day 90±7、day 180±15、day 365±15にサイトメガロウィルスに対するテトラマーアッセイを行う。

検体は、株式会社エス・アール・エルに提出する。

HLA-A*0201 と HLA-A*2402 の両者を有する症例においては、HLA-A*0201 を用いたテトラマーアッセイを行う。結果は、治験調整委員会に送付され、中央判定される。

7.5.1.3.12. 慢性 GVHD の評価

慢性 GVHD の評価は、day 101～day365 までの期間について、以下の内容を確認する。

初回診断日、慢性 GVHD の発現臓器、組織学的な証拠(生検部位)、病型(Progressive type、Quiescent type、Do novo type)、経過中最大 grade (Limited、Extensive)、治療の有無とその内容、転帰

7.5.1.4. 臨床的に考慮すべき検査値又は検査値の変動

前処置開始から移植後 180 日までに以下に定義する臨床的に考慮すべき検査値又は検査値の変動 (clinically relevant changes) が認められた場合は、症例報告書に記載する。

(1) 異常値の定義

各医療機関における基準範囲以外の数値を異常値として取り扱う。

(2) 臨床的に考慮すべき検査値又は検査値の変動の定義

「NCI-CTC Version 3.0 日本語訳 JCOG 版-第 3 版」に規準が記載されている項目については、その規準における重症度が悪化した場合を臨床的に考慮すべき検査値又は検査値の変動とする。

また、共通毒性規準に記載されていない臨床検査値については、正常 (基準範囲内) → 異常 (基準範囲外)、異常 → 悪化、上限外異常 (基準範囲上限外) ⇔ 下限外異常 (基準範囲下限外) を、臨床的に考慮すべき検査値又は検査値の変動とする。基準範囲内変動は臨床的に考慮すべき検査値又は検査値の変動としない。

臨床的に考慮すべき検査値又は検査値の変動が好ましくないと判断された場合には、有害事象として症例報告書に記載する。

ただし、血液毒性 [貧血 (ヘモグロビン減少・低下)、白血球減少 (症)、リンパ球減少 (症)、好中球減少 (症)、血小板減少 (症)、及び網赤血球数の減少等] については、意図する事象と考えられるものも含まれているため、治験責任医師あるいは治験分担医師が本剤の薬理作用を勘案し、医学的に問題があると判断した場合に、有害事象として取扱うこととする。

なお、基準値は各医療機関で用いられているものに基づく。

7.5.1.5. 投与状況

治験薬に加えて前処置療法で用いたシクロホスファミド、リン酸フルダラビンの投与量、投与期間及び TBI 施行日について、症例報告書に記載する。

7.5.2. 評価項目の適切性

有効性評価項目については、再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植時の評価として必要と考えられる、造血回復、急性 GVHD 及び慢性 GVHD、造血機能の評価、完全キメラ等の項目を設定した。

また、安全性評価については、移植時に問題となる前処置関連毒性、感染症、免疫回復等、本治験薬による有害事象及び本治療法の安全性が十分確認できると考えられる項目及び一般的な安全性を考慮した項目を測定項目として設定した。

7.5.3. 有効性の変数(効果判定とエンドポイントの定義)

7.5.3.1. 有効性の主要変数

成功率が本治験の主要変数であり、移植後 60 日以上生存し、「9.1 用語」に示されている生着の定義を day 60 以内に満足し、かつ day 60 の時点で grade II 以上の急性 GVHD を発症していない症例を成功例と定義する。

なお、60 日以内に二次性生着不全を発現した場合は、失敗例とする。

7.5.3.2. 有効性の副次変数

(1)移植後 28 日の移植前処置関連毒性

day 28 までの前処置関連毒性を NCI-CTC version 3.0 を用いて評価する³²。

(2)移植後 365 日の感染症発症率

day365 までの感染症発症について、NCI-CTC version 3.0 を用いて、各臓器・部位ごと、grade ごとに評価する。

(3)移植後 365 日の全生存率 (期間)

移植日を起算日として、あらゆる原因による死亡をイベント、イベント発現までの日数を生存期間と定義し、移植後 365 日の前生存率について評価する。なお、生存症例については、最終生存確認日をもって打ち切りとし、追跡不能症例では追跡不能となる以前の最終生存確認日をもって打ち切りとする。

(4)再生不良性貧血に対する治療効果判定

day60±3、day90±7、day180±15、day365±15 に再生不良性貧血に対する治療効果判定を判定する(別添 10 参照)。

再生不良性貧血の新重症度分類 (1998 年度) において、やや重症、重症および中等症の基準を満たさなくなった場合、有効と判定する。

7.5.4. 安全性の変数

有害事象及び臨床検査値の推移を本治験の安全性評価における変数とする。

7.5.4.1. 有害事象

有害事象 (AE) とは、当該治験薬が投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとをいう (ただし、原疾患の悪化を除く)。必ずしも当該治験薬の投与と因果関係が明らかなもののみを示すものではない。つまり有害事象とは、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、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。本治験においても、上記に従い治療観察期間中である移植後 Day180 までに発現した有害事象を特定し症例報告書に記載する。

同種造血幹細胞移植時にアレムツズマブを投与した際、最終投与後の 60 日間にわたり、In vitro でリンパ球をオプソニン化する血中濃度を維持することが報告されている²⁰こと、また妊娠する可能性のある女性及び妊娠させる能力のある男性は、アレムツズマブ投与後最低 6 ヶ月間は有効な避妊法を使用する必要がある²¹ことから、前処置開始から移植後 180 日までである治療観察期間を対象に有害事象を収集することとした。

本治験では、「NCI-CTC Version 3.0 日本語訳 JCOG 版-第 3 版」に規準が記載されている項目については、その規準における重症度が悪化した場合を、また規準が記載されていない項目については、重症度が悪化した場合を有害事象として症例報告書に記載する。なお、Day 28 までの前処置関連毒性については、別添 6 を用いて評価する³²。

また、臨床的に考慮すべき検査値又は検査値の変動があった項目について、有害事象と判断しなかった場合は、その理由を症例報告書に記載する。

ただし、血液毒性 [貧血 (ヘモグロビン減少・低下)、白血球減少 (症)、リンパ球減少 (症)、好中球減少 (症)、血小板減少 (症)、及び網赤血球数の減少等] については、意図する事象と考えられるものも含まれているため、治験責任医師あるいは治験分担医師が本剤の薬理作用を勘案し、医学的に問題があると判断した場合に、有害事象として取扱うこととする。

副作用とは、有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できないものをいう。

有害事象に関しては、「7.5.4.1.1. 文書化」に従い、治験薬との関連性 (「7.5.4.1.1(2) 治験薬との関連性」参照) 等についても症例報告書に記載する。本剤によると考えられる副作用が持続している場合は、投与前の状態 (grade) に回復するまで、又は移植後 1 年までのいずれか早い時期まで追跡検査を実施する。ただし重篤な副作用が持続している場合は可能な限りもとの状態に回復するまで追跡検査を実施する。

有害事象は、国際的に認められた MedDRA を用いてコード化する。

7.5.4.1.1. 文書化

治験責任医師又は治験分担医師は、治験時期全般にわたって有害事象の発現に注意を払う。よって、治験実施中、終了後も被験者に対して注意深く観察すること。

有害事象 (観察されたもの、自発報告されたもの、又は問診によるもの) は、症例報告書に従っていずれも詳細に記録されなければならない。記入が必要な事項は以下のとおりである。

- 発現日
- 消失日
- grade 分類(「NCI-CTC による分類」参照)
- 重篤度
- 有害事象と当該治験薬との関連性 (定義: 表 5) 「治療薬との関連性」参照)
- 有害事象に対して治験責任/分担医師が行った処置
- 有害事象の転帰 (例えば、回復、軽快)

治験責任医師は、発現した事象の重篤度を判定し、重篤と判定した場合は、医療機関の様式に必要な事項を記入するとともに、症例報告書中の「有害事象書式」にも、その内容を簡潔に記入する。重篤な有害事象の定義は後述する。

(1) NCI-CTC による分類

「NCI-CTC Version 3.0 日本語訳 JCOG 版」に規準が記載されている項目については、共通毒性規準における重症度に従い、また、共通毒性規準に記載のない項目については以下の定義に従い、grade 0～V の 6 段階で分類する。

表 4 「NCI-CTC Version 3.0 日本語訳 JCOG 版-第 3 版」に記載のない項目についての重症度判定基準

| grade | 判定基準 |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| grade 0 | 正常 有害事象が観察されない、又は検査値が正常値 |
| grade I | 軽度の有害事象 軽度；治療を要さない；症状がない画像所見異常/検査値異常 |
| grade II | 中等度の有害事象 最低限の治療/局所的治療/非侵襲的治療を要する |
| grade III | 高度の有害事象 入院や侵襲的治療/IVR/輸血/治療的内視鏡/手術などを要する顕著な症状を有する |
| grade IV | 生命を脅かす、又は活動不能/動作不能となる有害事象 急性で生命を脅かす代謝性/心血管系の合併症など。集中治療や緊急処置（緊急 IVR/治療的内視鏡/手術など）を要する。 |
| grade V | 有害事象による死亡 |

(2) 治験薬との関連性

治験責任医師又は治験分担医師は、下記の定義に従い、有害事象と治験薬との関連性を分類する。

以下の分類で、関連なし以外は因果関係が否定できないものとする。

表 5 治験薬との関連性

| カテゴリー | 定義 |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 関連なし | 下記のいずれか若しくは両方を満たす ①治験薬の投与と有害事象の発現・悪化との間の時間的経過から因果関係が否定されている ②他の原因が確定され、しかも有害事象の発現・悪化への治験薬の関与が示されていない |
| 関連あるかもしれない | 下記のいずれかを満たす ①治験薬又は有効成分の薬理学的性状から最もらしい因果関係が推定できるが、他の原因が関与していることも知られている ②治験薬又は有効成分の薬理学的性状から何らの関与を示さないが、因果関係を明確に説明する他の原因も知られていない |
| おそらく関連あり | 下記のいずれか若しくは全てにより、有害事象の発生・悪化に関してその治験薬との因果関係が示唆されるが、他の原因も除外できない場合 ①治験薬又は有効成分の薬理学的性状 ②投与中止後の有害事象の経過及び、投与再開が可能な場合に限り、投与後の有害事象の経過 ③特異的テスト（例えば陽性アレルギーテスト、治験薬・代謝物質に対する抗体） |
| 明らかに関連あり | 下記の全てにより、有害事象の発生・悪化に関してその治験薬との因果関係が明示され、他に原因を示すものが存在しない場合 ①治験薬又は有効成分の薬理学的性状 ②投与中止後の有害事象の経過及び、投与再開が可能な場合に限り、投与後の有害事象の経過 ③特異的テスト（例えば陽性アレルギーテスト、治験薬・代謝物質に対する抗体） |
| 関連不明 | 因果関係の分類に十分な情報が入手できない場合 (有害事象書式では「関連不明」の選択肢は使用できない。) |

(3) 転帰

治験責任／分担医師は有害事象の転帰を以下の分類から 1 つを選んで記録する。

- 回復
- 軽快
- 未回復
- 後遺症あり（詳細を記入）
- 死亡

- 不明

(4) 重篤な有害事象

以下に示す重篤な有害事象の定義は、「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 227 号 平成 7 年 3 月 20 日）」及び「ICH-E2A “Clinical Safety Management: Definitions and standards for Expedited Reporting” (Oct 27, 1994)」を基に定義されているものである。

重篤な有害事象（SAE）とは、治験薬が投与された（投与量に関わらない）際に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事のうち以下のものをいう。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの
- その他の医学的に重要な状態（永続的な障害、機能不全に至らぬよう処置を必要とする場合が該当する）

「生命を脅かす」とは、治験責任医師からみて、事象が起こった際にその反応により患者が死の危険にさらされていたという意味である。すなわち、その事象がもっと重症なものであったなら死に至っていたかもしれないという反応は含まない。

治験責任／分担医師は、被験者への危険性を最小限にするため、適切な診断と治療を行う。適切な場合、重篤な有害事象と治験薬との関連性を明確にするための証拠を収集することを目的に検査診断を実施する。

治験責任／分担医師は、治療観察期間（移植後 180 日）に発現した全ての重篤な有害事象について、因果関係の有無に関わらず、「重篤な有害事象報告書」（別添 14）を作成して速やかに（遅くとも当該事象を知ってから 24 時間以内に）治験支援センターに提出する。また、追跡期間中（幹細胞移植後 365 日）は、治験責任／分担医師が治験薬との因果関係を完全に否定できないと判断した重篤な有害事象について、「重篤な有害事象報告書」（別添 14）を作成して速やかに（遅くとも当該事象を知ってから 24 時間以内に）治験支援センターに提出する。

同報告書が速やかに作成提出できない場合は、まず、医療機関の長及び治験支援センターへ速やかに口頭・電話・ファックス等で報告する。治験責任／分担医師は、重篤な有害事象の経過及び処置の全てを関連する所見／記録も含めて当該報告書中に記入しなければならない。また、医療機関の長への文書報告は、医療機関の手順に従い別途提出する。

また、治験責任／分担医師はできるだけ速やかに治験支援センターに、関連する追跡の情報及び転帰を通知しなければならない（追跡報告）。なお、治験支援センターは、治験責任／分担医師からの重篤な有害事象の報告を遅滞なく治験薬提供者に伝達する。

治験責任医師は、被験者の危険を回避するためその他やむを得ない理由により治験実施計画書に従わなかった場合には、これを全て記録し、その旨及びその理由を記載した文書を直ちに治験支援センター及び治験実施医療機関の長に提出しなければならない。

重篤有害事象の連絡先

治験支援センター

日本臨床研究支援ユニット

佐藤 恒

〒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・休日の緊急連絡先>

虎の門病院血液科携帯電話番号 090-2501-3690

治験終了後の時間経過に関わらず、治験に起因すると思われる全ての重篤な有害事象が治験責任／分担医師に報告された場合には、本治験以外に原因が特定されない限り、速やかに治験支援センターへ報告されなければならない。

実施医療機関の長が、重篤で予測できない副作用等について治験責任医師から通知を受けた場合及び治験に継続して参加するかどうかについて被験者の意思に影響を与えると認められる情報を入手し、説明文書を改訂した旨を治験責任医師から報告を受けた場合、その他実施医療機関の長が、必要であると認めたときには、当該医療機関において治験を継続して行うことの適否について、治験審査委員会の意見を聴かななければならない。

7.5.4.1.2. 予測される有害事象

(1) アレムツズマブ

海外での B 細胞性骨髄性白血病を対象とした第 II 相試験では、149 例にアレムツズマブ 30 mg/body が静脈内に週に 3 回、4～12 週間にわたり投与された。認められた有害事象のうち、重症あるいは生命を脅かす事象（NCI-CTC grade III あるいは IV）で 5%を超える事象の発現率を表 6 に示す。なお、詳細については「Alemtuzumab 治験薬概要書」参照。

表 6 予測される有害事象

| WHO 器官系 | 基本語 | 149 例中の% | | WHO 器官系 | 基本語 | 149 例中の% | |
|-----------|--------|----------|---------------------|---------------|--------|----------|---------------------|
| | | 全事象 | grade III 又は IV の事象 | | | 全事象 | grade III 又は IV の事象 |
| 一般的全身障害 | 悪寒 | 86 | 16 | 心拍数 心リズム障害 | 頻脈 | 10 | 2 |
| | 発熱 | 85 | 19 | 代謝栄養障害 | 体重減少 | 8 | 0 |
| | 疲労 | 34 | 5 | 筋骨格系障害 | 筋痛 | 11 | 0 |
| | 食欲不振 | 20 | 3 | 血小板、出血及び凝血障害 | 紫斑病 | 8 | 0 |
| | 疼痛 | 19 | 1 | | 血小板減少症 | 8 | 7 |
| | 無力症 | 13 | 4 | | 鼻出血 | 7 | 1 |
| | 背部痛 | 10 | 3 | 精神障害 | 不眠症 | 10 | 0 |
| | 胸痛 | 10 | 1 | | うつ病 | 7 | 1 |
| | 浮腫 | 10 | 1 | 赤血球障害 | 貧血 | 9 | 5 |
| | 倦怠感 | 9 | 1 | 抵抗機能障害 | 敗血症 | 15 | 10 |
| | 体温変動感 | 5 | 0 | | 単純ヘルペス | 11 | 1 |
| 心臓血管障害 | 低血圧 | 32 | 5 | | カンジダ症 | 8 | 1 |
| | 高血圧 | 11 | 2 | CMV 感染 | 6 | 3 | |
| 中枢末梢神経系障害 | 頭痛 | 24 | 1 | 呼吸系障害 | 呼吸困難 | 26 | 9 |
| | 浮動性めまい | 12 | 1 | | 咳嗽 | 25 | 2 |
| | 錯感覚 | 7 | 0 | | 肺炎 | 16 | 10 |
| | 振戦 | 7 | 0 | | 咽頭炎 | 12 | 0 |
| 胃腸系障害 | 嘔気 | 54 | 2 | | 気管支痙攣 | 9 | 2 |
| | 嘔吐 | 41 | 4 | | 鼻炎 | 7 | 0 |
| | 下痢 | 22 | 1 | 皮膚付属器官障害 | 皮疹 | 32 | 3 |
| | 腹痛 | 11 | 2 | | 蕁麻疹 | 30 | 5 |
| | 消化不良 | 10 | 0 | | そう痒症 | 24 | 1 |
| | 便秘 | 9 | 1 | | 多汗 | 19 | 1 |
| | 口内炎 | 7 | 1 | | 紅斑性皮疹 | 7 | 1 |
| 白血球、網内系障害 | | | | | 顆粒球減少症 | 9 | 7 |
| | | | | 汎血球減少症 | 5 | 3 | |

(2) 前処置により予期される薬物有害反応

一般的に前処置により予期される薬物有害反応として Bearman の基準の各項があげられる。これは骨髓破壊的移植に対して開発されたものであり、Bearman の基準の grade I、II、III、IV は NCI-CTC ではそれぞれ grade I～II、III、IV、V に相当する。本治験での毒性評価としては通常の抗がん剤評価と同様に NCI-CTC ver 3.0 (別添 12) を用いる。

(3) 感染症

移植後の好中球低下期間や GVHD 及びステロイド投与に伴う免疫抑制に伴い、細菌、真菌、ウイルス感染症が多発する。移植後の主要な病原ウイルスであるサイトメガロウイルス感染の頻度は ATG やアレムツズマブを使用した場合には増加する³³。また、アデノウイルスは移植後に出血性膀胱炎を起こすことで有名である。また、真菌感染としてはアスペルギルス感染が臨床的に重要な問題となる。

7.5.4.1.3. 予測できない副作用

予測できない副作用とは、副作用のうち、適用する当該薬剤の情報（例えば、承認されていない治験薬の場合、治験薬概要書）に記載されていないもの、ある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をいう。

例えば、「急性腎不全」が治験薬概要書に記載されているのに対し「間質性腎炎」が新たに報告された場合や、「肝炎」は記載されているのに対し「劇症肝炎」の第一報告があった場合があげられる。この定義で使用される「予測できない」とは、治験薬の薬理学的性状から予測できないのではなく、現在までに観察されていない又は薬剤についての情報に含まれていない有害事象の事例をいう。また、治験薬概要書に記載されていても、発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が記載内容と一致しないものも「予測できない」とする。

「予測される」とする時点は、治験薬概要書の作成日若しくは改訂日、又は治験薬概要書が改訂されなくても当該有害事象が医療機関へ通知された連絡文書の作成日とする。

7.5.4.2. 特殊な報告対象の取扱い

薬食審査発第 0330011 号（平成 16 年 3 月 30 日）において、特殊な報告対象の取扱いとして「致命的又はその他何らかの重篤な転帰を有効性の主要評価指標とする治験においては、重篤な有害事象のうち、疾患に関連する事象として取扱い、通常の緊急報告の対象とはしない事象として予め自ら治験を実施する者と機構審査管理部審査情報課との間で取り決めたものに限り、報告対象外とする。」と通知されている。

本治験では、アレムツズマブの造血器疾患に対する同種造血幹細胞移植療法の安全性及び有効性の検討を目的としていることから、前処置関連毒性、感染症、急性及び慢性 GVHD 等の移植関連毒性のうち、予め機構審査管理部審査情報課と取り決めた緊急報告非対象の重篤な有害事象を別添 13 に示す。

7.5.4.3. その他の安全性の変数

有害事象以外の安全性に関する変数は以下のものとする。

- ・ 臨床検査値（血液検査、生化学検査）
- ・ 身体所見（ECOG performance status、体重）
- ・ 理学検査（バイタルサイン、心電図）

7.5.5. 薬物動態と生物学的分析法

アレムツズマブ投与中及び最終投与終了後のアレムツズマブの血清中動態を検討する。また、抗アレムツズマブ抗体産生の有無を確認する。

7.5.5.1. 症例数

全例について実施する。ただし、頻繁な採血が困難と判断される症例については実施しない。

7.5.5.2. 採血時期

表 7に示すとおり、アレムツズマブの血清中濃度測定のため、-10 日目から移植後 70 日目まで以下の時間に 5 mL の血液を採取する（計 29 時点）。

- -10 日目から-5 日目まで：毎日 10 時 30 分（アレムツズマブ点滴静注開始直前）及び 14 時 30 分（アレムツズマブ点滴静注終了直前）
- -4 日目から 1 日目まで：毎日 10 時 30 分
- 3、7、14、21、28、35、42、49、56、63 及び 70 日目：10 時 30 分

また、-10 日目のアレムツズマブ点滴静注開始前、移植後 7、35 及び 70 日目に、抗アレムツズマブ抗体測定用に 5 mL の血液を採取する（計 4 時点）。

ただし移植後 7-21 日目及び 28 日目以降については、それぞれ前後 24 時間及び 48 時間のずれは許容される。その他の採血時点の許容範囲については、表 8を参照のこと。

これら採血時刻は、各点滴静注開始直前及び開始 4 時間後（終了直前）、並びに最終回点滴静注開始 1、2、3、4、5、6、8、12、19、26、33、40、47、54、61、68 及び 75 日後の採血時点に相当する。

血清を分離し、搬送及び分析時まで-80℃以下で凍結保存する（7.5.5.3 参照）。

アレムツズマブ投与中にアナフィラキシー等により、一時投与中断等治験実施計画書に従った投与が行えなかった場合、中断時刻や再開時刻等、症例報告書に記録する。