

表 7 採血時期

日	アレムツズマブ投 与開始後時間 (日: 時間: 分)	予定採血時刻 日: 時間: 分	許容範囲 #	採血量 (mL)	必要血清量 (mL)
-10	0:00:00	-10:10:30	-28day~0 min	5+5	2+2
	0:00:00	-10:10:30	アレムツズマブ-1 点滴静注開始		
	0:04:00	-10:14:30	-5 min ~ 0 min	5	2
	0:04:00	-10:14:30	アレムツズマブ-1 点滴静注終了		
-9	0:00:00	-9:10:30	-30 min ~ 0 min	5	2
	0:00:00	-9:10:30	アレムツズマブ-2 点滴静注開始		
	0:04:00	-9:14:30	-5 min ~ 0 min	5	2
	0:04:00	-9:14:30	アレムツズマブ-2 点滴静注終了		
-8	0:00:00	-8:10:30	-30 min ~ 0 min	5	2
	0:00:00	-8:10:30	アレムツズマブ-3 点滴静注開始		
	0:04:00	-8:14:30	-5 min ~ 0 min	5	2
	0:04:00	-8:14:30	アレムツズマブ-3 点滴静注終了		
-7	0:00:00	-7:10:30	-30 min ~ 0 min	5	2
	0:00:00	-7:10:30	アレムツズマブ-4 点滴静注開始		
	0:04:00	-7:14:30	-5 min ~ 0 min	5	2
	0:04:00	-7:14:30	アレムツズマブ-4 点滴静注終了		
-6	0:00:00	-6:10:30	-30 min ~ 0 min	5	2
	0:00:00	-6:10:30	アレムツズマブ-5 点滴静注開始		
	0:04:00	-6:14:30	-5 min ~ 0 min	5	2
	0:04:00	-6:14:30	アレムツズマブ-5 点滴静注終了		
-5	0:00:00	-5:10:30	-30 min ~ 0 min	5	2
	0:00:00	-5:10:30	アレムツズマブ-6 点滴静注開始		
	0:04:00	-5:14:30	-5 min ~ 0 min	5	2
	0:04:00	-5:14:30	アレムツズマブ-6 点滴静注終了		
-4	1:00:00	-4:10:30	± 30 min	5	2
-3	2:00:00	-3:10:30	± 3 hrs	5	2
-2	3:00:00	-2:10:30	± 3 hrs	5	2
-1	4:00:00	-1:10:30	± 3 hrs	5	2
0	5:00:00	0:10:30	± 3 hrs	5	2
1	6:00:00	1:10:30	± 3 hrs	5	2
3	8:00:00	3:10:30	± 3 hrs	5	2
7	12:00:00	7:10:30	± 24 hrs	5+5	2+2
14	19:00:00	14:10:30	± 24 hrs	5	2
21	26:00:00	21:10:30	± 24 hrs	5	2
28	33:00:00	28:10:30	± 48 hrs	5	2
35	40:00:00	35:10:30	± 48 hrs	5+5	2+2
42	47:00:00	42:10:30	± 48 hrs	5	2
49	54:00:00	49:10:30	± 48 hrs	5	2
56	61:00:00	56:10:30	± 48 hrs	5	2
63	68:00:00	63:10:30	± 48 hrs	5	2
70	75:00:00	70:10:30	± 48 hrs	5+5	2+2
総採血量 [mL]:				145+20	

#: 採血時期の許容範囲; 実際の採血時刻がこの範囲から逸脱しなければ、薬物動態の算出は予定時刻を基準にして行う。
ただし、移植後 7-70 日目の採血時期については、実際の採血時刻が予定採血時刻に対して前後 3 時間以上乖離している場合、薬物動態の算出は実際の採血時刻を基準にして行う。
なお、抗アレムツズマブ抗体の採血については、採血時刻は問わない。
採血時刻の許容範囲からの逸脱は、プロトコール逸脱として報告する。

7.5.5.3. 薬物動態解析用検体のラベル表示及び取扱い

全検体に治験実施計画書番号、被験者番号、予定採血時刻（例、day:hr:min、-08:12:30）、検体の種類（serum）、並びに測定対象物質名（Alemtuzumab あるいは Anti-alemtuzumab antibody）等を英語でラベル表示する。

全ての検体は各施設より株式会社エスシージーが回収する。株式会社エスシージーより分析機関への輸送は、治験薬提供者が指定した急行便（over night carrier）で行う。

表 8に薬物動態解析用検体の取り扱いを示す。

表 8 薬物動態解析用検体の取扱い

検体	容器	処理	保管
血清 (アレムツズマブ薬物動態あるいは抗アレムツズマブ抗体測定)	プラスチック、使い捨て、採血管 ¹ 、添加剤は用いない	採血後約 30 分間室温放置、750 g（約 2000rpm）で 10 分間遠心分離、各時点とも上清を所定のチューブ ² に移す	回収まで-80℃以下で保管。株式会社 エスシージーから BioAnaLab Ltd に送付する。輸送中はドライアイス等により冷凍保存。

1: Serum collection tube with clotting activator (Sarstedt cat no 01.1601)

2: 2.0 mL Micro tube (Sarstedt cat no 72.694.007)

7.5.5.4. 測定法

血清中アレムツズマブ濃度及び血清中抗アレムツズマブ抗体をバリデーションにより確認されたフローサイトメトリー法により下記の施設にて測定する。

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

7.5.5.5. 薬物動態の評価

以下の薬物動態パラメーターをバリデーションが確認された市販の薬物動態解析プログラムソフトウェア (KineticTM, InnaPhase Corporation) を用いてモデルに依存しない解析法により算出する。本治験において解析する薬物動態パラメータを表 9に示す。

表 9 薬物動態パラメーター一覧

記号	定義
C_{peak}	測定した濃度から直接求めた持続投与終了直前の最高血清中濃度
$t_{1/2}$	最終消失半減期 (可能な場合 ⁱ)
AUC(0-tlast)	初回投与開始から最終濃度定量可能時点までの血清中濃度時間曲線下面積
AUC	無限時間まで外挿した血清中濃度時間曲線下面積 (可能な場合 ⁱⁱ)
CL	投与量と対応する AUC 値の割合として算出した総クリアランス (可能な場合 ⁱⁱ)
V_z	最終消失相中の分布容積 (可能な場合 ⁱⁱ)

持続投与終了直前の最高血清中濃度(C_{peak})は、直接データから読み取る。

投与開始から最終濃度定量可能時点までの血清中濃度時間曲線下面積(AUC(0-tlast))は、mixed log-linear 台形法により算出する。

最終消失速度定数 (λ_z) は、片対数プロットから直線として認識される部分の回帰分析により算出する (λ_z : 回帰直線の傾き)。対応する最終消失半減期 ($t_{1/2}$) は以下のように算出する:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda_z}$$

直線として認識される部分が 3 点以上の血清中濃度より成立しない場合、あるいはその直線部分の時間範囲が半減期の 2 倍に満たない場合は、個々の半減期は検討しない。

無限時間まで外挿した血清中濃度時間曲線下面積 (AUC) を以下の公式に従って算出する:

$$AUC = AUC(0-tlast) + \frac{C_{tlast}}{\lambda_z}$$

ここで、 C_{tlast} は最終濃度定量可能時点の血清中薬物濃度を示す。AUC は、外挿部分の面積が AUC の 20%未満の場合にのみ求める。

アレムツズマブの総クリアランス値 (CL) 及び最終消失相中における分布容積 (V_z) は、次の公式で算出される:

$$CL = \frac{\text{Daily Dose} \times 6}{AUC}$$

$$V_z = \frac{CL}{\lambda_z}$$

ⁱ 片対数プロットの曲線で認められる直線部分が 3 点以上の血清中濃度より成立し、直線部分の時間範囲が半減期の 2 倍以上となる場合のみ、消失半減期を算出する。

ⁱⁱ 消失半減期が算出でき、外挿部分の面積が AUC の 20%未満の場合にのみ、AUC、CL 及び V_z を算出する。

7.6. データの品質保証

治験責任医師は、治験実施並びにデータの作成、記録及び報告が、薬事法第 14 条第 3 項及び第 80 の 2 に規定する規準、改正 GCP 並びに治験実施計画書を遵守して行われることを確保するために、自ら作成する標準業務手順書を遵守する。

治験責任医師は、治験実施計画書に従って治験が適切に実施されるために、治験開始に先立ち、治験分担医師及び治験協力者等に治験実施計画書の十分な説明を行う。

本治験では治験責任医師が指名したモニターに定期的にモニタリングさせる。このモニタリングには、本治験開始に先立って、治験開始前の必要な条件や手続きを確認するために実施されるモニタリングも含まれる。治験実施中のモニタリングは、治験責任医師と合意したスケジュールに従って実施する。治験実施中のモニタリングにおいて、モニターは症例報告書にデータの記入漏れがないこと、及び本治験が治験実施計画書及び改正 GCP を遵守して実施されていることを確認し、また、原データと症例報告書のデータとの照合を行う。

原データとの照合による確認のために、医療機関の診療録等には少なくとも以下の情報を必要とする。

- 被験者の人口統計学的データ
- 被験者から文書による同意取得日
- 被験者が臨床試験に参加している証拠
- 被験者の来院日
- 重篤な有害事象
- 有害事象
- 治療されている適応症の診断の確認
- 治験薬の投与（例. 投与開始、用量）
- 併用療法と疾患
- 主要エンドポイント

モニターは、全ての有害事象及び重篤な有害事象が（重篤な有害事象の場合は要求されている期間内に）適切に報告されていることを確認する。

監査担当者が、当該医療機関での治験の実施状況と必須文書を調査するため、実施医療機関へ訪問することがある。監査終了後、監査担当者より監査証明書及び監査報告書が治験責任医師及び治験実施医療機関の長に提出される。

また、実施医療機関は、規制当局（外国の規制当局を含む）及び治験審査委員会の求めに応じ調査を受け入れる。

7.6.1. 原資料の直接閲覧

治験責任医師及び実施医療機関は、モニター、監査担当者、治験審査委員会及び規制当局による調査時には、必要に応じ原資料等を含む全ての必須文書を直接閲覧に供する。

症例報告書の記入項目については、下記に指定する書類を原資料として取り扱う。18～20 の通常、診療録に記載されない事項については、症例報告書を原資料として取り扱う（表 10）。

表 10 原資料

症例報告書記入事項	該当する原資料
<ol style="list-style-type: none"> 1. 同意取得日（ドナー、患者） 2. 選択基準・除外基準 3. 仮登録日、本登録日 4. 人口統計学的データ、診断名、合併症・既往歴、治療歴、併用薬、併用療法 5. 骨髄採取 6. 全身状態、末梢血算、血液生化学、クレアチニン・クリアランス、胸部 X-p、動脈血酸素飽和度、心エコー、心電図、呼吸機能、骨髄穿刺検査、染色体分析、HLA タイピング、血液型、血清検査 (HBs-Ag、HBs-Ab、HBc-Ag、HTLV-I、HIV 抗体、CMV-IgG/IgM) 7. 有核細胞数 8. 妊娠検査 9. キメラ解析 10. 抗アレムツズマブ抗体 11. CD3+/CD4+ T 細胞、CD3+/CD8+ T 細胞、CD3-/CD19+ B 細胞 CD3-/CD56+ NK 細胞、TREC、T 細胞レパトア、テトラマーアッセイ 12. サイトメガロウイルス抗原、血漿中 EB ウイルス、DNA 13. GVHD grade、Overall Survival、Non-progression mortality 14. 有害事象 15. 追跡検査 16. 治験薬の投与、移植前処置薬の投与 17. 死亡 18. 治験薬の投与終了 19. 治験の終了 	<p>診療録 同意書 看護記録 薬剤処方記録 紹介状など</p>
<ol style="list-style-type: none"> 20. 臨床的に考慮すべき検査値又は検査値の変動・コメント・評価 21. 有害事象の重篤度・治験薬との因果関係・コメント 22. 再生不良性貧血に対する治療効果判定 	<p>症例報告書</p>

7.7. 統計手法及び症例数の決定

7.7.1. 統計及び解析計画

データの解析はデータセンターで行う。解析責任者により前もって作成する「統計解析計画書」に詳細な手順が示されるが、以下に解析方法の概略を示す。

7.7.1.1. 解析対象及びデータの取扱い

最終解析における集計・解析の対象集団を以下のように定義する。集計・解析結果の表示において、以下に示す集団から除外される症例がある場合は除外する理由とともに明記する。

(1) 全登録例

「7.4.3.2. 登録」の手順に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

(2) 適格例

全登録例から、治験調整委員会及び統計解析責任者の検討によって決定された「不適格例」を除く集団を「適格例」とする。

(3) 全治療例

全登録例のうち、プロトコール治療の一部又は全部が施行された全患者を「治療例」とする。プロトコール治療がまったく施行されなかった「治療非施行例」については安全性の集計に含めるかどうかは実施責任者、治験調整委員会及び統計解析責任者により決定できる。

(4) 有効性評価可能例

本試験では有効性を評価する対象集団として、患者において Full Analysis Set(FAS) と Per Protocol Set (PPS)の2つの解析対象集団を定義する。各々の集団特性について以下に示す。詳細な症例及びデータの取り扱いについて、治験調整委員会は統計解析責任者と協議の上で、その取り扱いを決定できることとする。

(a) Full Analysis Set (FAS)

登録されプロトコール治療を実施された患者のうち、登録時情報で不適格が確認された症例を除外した症例で構成される集団と定義する。

(b) Per Protocol Set (PPS)

FAS解析対象症例のうち、骨髄移植が行われ、実施計画書からの重大な違反(適格条件や併用薬違反など解析結果に影響を与えると判断される違反)がない症例で構成される集団と定義する。

(5) 安全性評価可能例

本試験では安全性を評価する対象集団として、登録された患者において移植前処置のための薬剤、及び放射線治療を一回も受けていない症例を除いた症例で構成される集団を Safety Analysis Set (SAS)の解析対象集団と定義する。詳細な症例及びデータの取り扱いについて、治験調整委員会は統計解析責任者と協議の上で、その取り扱いを決定できることとする。

7.7.1.2. 統計解析の一般原則

- (1) 本治験における統計解析は、「臨床試験のための統計的原則」(医薬審 第 1047 号、平成 10 年 11 月 30 日) に準拠して行うこととする。
- (2) 登録時の患者背景因子など人口統計学的データに関しては、要約統計量を用いて示す。分類変数の記述は、各因子毎の頻度、及び百分率などの要約統計量を用いる。連続変数の記述は、被験者数、平均値、標準偏差、中央値、四分位点、最小及び最大値、95%信頼区間などの要約統計量を用いる。
- (3) 重要なエンドポイント(全生存率, time to Platelet count ≥ 20 or $50 \times 10^9/L$, time to ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$) の発生を予測する背景因子について、探索的な解析を実施する。背景因子としては、年齢 (≥ 55 or less)、ドナー/レシピエントの性差などを検討する。この際、カテゴリー化した各因子毎の単変量解析を Kaplan-Meier 法により実施する。予測因子として重要な因子を調整した多変量解析も実施し、治療法と各因子間の交互作用についても検討する。Time-to-event 変数の多変量解析にあたっては、Cox の proportional hazard model を用いる。
- (4) 最終登録患者の移植後 60 日の評価終了後を目処に、別途作成する統計解析計画書に従って、主たる解析を実施する。また、最終登録患者の移植後 365 日の評価終了後、最終解析を実施する。

7.7.1.3. 解析項目及び解析手法

7.7.1.3.1. 解析対象例の概要

- (1) 解析対象集団は、7.7.1.1.に記載したとおりである。
- (2) 主要変数、及び副変数に関わらず、有効性の評価項目については PPS を対象とし、副次的に FAS を対象とした解析結果も実施する。
安全性の評価項目については、患者 SAS を対象とする。
- (3) 主要変数の仮説検定においては、片側 0.05 を有意水準とする。

7.7.1.3.2. 主要変数の解析

主要変数については、以下の 3 つの項目が共に満たされた時、成功と定義する。

- (1) 移植後 60 日以上生存している。
- (2) 移植後 60 日以内に「9.1 用語」に示す生着の定義を満たす
- (3) 移植後 60 日以内に、急性 GVHD grade II 以上を発症していない

PPS を解析対象とし、成功症例の解析対象に対する割合を成功率と定義し、その点推定値並びに正確な 95%信頼区間を算出する。期待成功率を 80%、閾値成功率を 50%とし、14 例中 12 例以上が成功であった場合に、本治療を今後の臨床試験に採用するものとする。

7.7.1.3.3. 副次変数の解析

(1) 移植前処置関連毒性

移植後 28 日までの移植前処置関連毒性について、NCI-CTC version 3.0 を用いて評価する³²。
また、各事象ごと、各臓器ごとの grade III 以上の前処置関連毒性の頻度及び発現率を算出する。

(2) 移植後 365 日の感染症発症率

移植後 365 日までの感染症発症について、NCI-CTC version 3.0 を用いて、各臓器ごと、部位ごと毎の発症頻度及び程度を集計し、又発現率を算出する。

(3) 移植後 365 日の全生存率(期間)

移植日(day0)を起算日とし、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期間を生存期間と定義し、移植後 365 日の全生存率について、Kaplan-Meier 法により推定し、Greenwood の公式を用いて両側 95%信頼区間を求める。

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確認日をもって打ち切りとする。

7.7.2. 症例数の決定

7.7.2.1. 症例数及び設定根拠

7.5.3.1.で定義した成功率について、期待成功率を 90%、閾値成功率 60%として、成功率 60%以下の治療法を $\alpha=0.05$ 、90%以上の治療法を $\beta=0.20$ の過誤の確率で棄却する条件下で、二項累積分布関数に基づいて必要症例数を計算すると、評価可能症例が 14 例以上必要となる。評価可能症例 14 症例中 12 症例以上が成功と判断された場合に本治療を今後の臨床試験に採用するものとする。

なお、評価可能例数中にはコホート法においてアレムツズマブ投与された症例のうち、CRM で推奨用量と推定された用量を投与された症例を含む。

(症例数の設定根拠)

既に日常診療として行われている再生不良性貧血に対する HLA 一致の非血縁者間移植においても 10%前後の生着不全と 30%前後の grade II 以上の急性 GVHD の発症が認められることから¹⁵、閾値成功率は 60%とした。一方、期待成功率については、5%前後の生着不全と 5%程度の grade II 以上の GVHD の発症に抑制することを期待して、90%に設定した。

7.8. 倫理

7.8.1. 治験審査委員会

本治験は、治験実施計画書が治験審査委員会及び実施医療機関の長により承認され、治験計画の届出 30 日以降に実施できる。

治験責任医師は、実施医療機関の長と文書で合意を得ることなく治験実施計画書を修正・変更しないこと。事務的なものではない全ての変更は、治験実施計画書の正式な改訂が必要であり、これらは実施前に治験審査委員会によって承認されなければならない。ただし、被験者の危険を回避するために緊急に実施する必要がある場合はこの限りでない。

合意された治験実施計画書の全ての改訂は、治験実施計画書改訂様式に記録され、治験調整委員会の長と治験責任医師双方の署名又は記名捺印、及び日付が記入されなければならない。

7.8.2. 治験の倫理的実施

本治験は日本国内の法令を遵守して計画され、実施されなければならない。本治験の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則及び ICH-GCP ガイドラインに基づく「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（改正 GCP）に従わなければならない。

治験責任医師が、医学的な理由により本治験全体の継続が困難と判断した場合は、直ちに治験調整委員会に申し出る。治験調整委員会は「7.3.4.2 治験全体の中止」の手順に従い、継続の可否を決定する。

7.8.3. 患者及びドナーへの情報及び同意

本治験実施に先立ち、治験責任医師は、患者への説明文書を同意文書とともに作成しなければならない。この説明文書、同意文書は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 15 年 6 月 12 日厚生省令第 106 号）」第 51 条の要件を網羅し、予め治験審査委員会の承認を得なければならない。

治験責任／分担医師は、患者が本治験に参加する前（例えば、被験者となるべき者を選定するために実施される検査の前）に、被験者となるべき者に対して患者への説明文書を用いて、以下の内容について説明する。

- (1) 当該治験が研究を目的とするものである旨。
- (2) 治験の目的。
- (3) 治験の方法（例えば、患者の選択基準）。
- (4) 全ての侵襲的操作を含めた、従うべき治験の手順。
- (5) 患者が守るべき事項。
- (6) 患者に対して予期される危険又は不利益。

- (7) 予期される利益。もしも患者にとって予期される利益がない場合には、患者にそれを伝えねばならない旨。
- (8) 患者に対する他の治療法の有無及びその治療方法に関して予測される重要な利益及び危険性。
- (9) 治験に関連する健康被害が生じた場合に患者が受けることのできる補償及び治療。
- (10) 患者に参加期間に応じた金銭等が支払われる場合は、その内容。
- (11) 患者が費用負担をする必要がある場合は、その内容。
- (12) 治験への参加は患者の自由意思によるものであり、患者は、治験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって、患者が不利な扱いを受けたり、治験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことがないこと。
- (13) モニター、監査担当者、治験審査委員会及び規制当局が、治験の手順及び（又は）データを検証する目的で患者の原医療記録を直接閲覧する権利を与えられていること。ただし、患者の秘密は関連法規に定められた範囲内で保全されること。また、同意文書に患者が署名することによって閲覧を認めたことになること。
- (14) 患者の身元を明らかにする記録の秘密は保全され、関連法規等に定められた範囲内で公にされることはないこと。治験の結果を公表される場合であっても、患者の秘密は保全されること。
- (15) 治験への参加の継続について患者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、速やかに患者に伝えられること。
- (16) 患者が、本治験及び患者の権利に関してさらに情報が欲しい場合又は治験に関連する健康被害が生じた場合に、照会すべき又は連絡をとるべき病院の窓口。
- (17) 治験への参加を中止させる場合の条件又は理由。
- (18) 患者の治験への参加予定期間。
- (19) 治験に参加する予定の患者数。
- (20) 治験責任医師の氏名、職名及び連絡先。

なお、血縁ドナーについても以下の内容について説明し、患者と同様の手順で同意を取得することとするが、未成年のドナーを対象とする場合には、代諾者の自由意思による同意を得るものとする。この場合にあっても、被験者の理解力に応じて説明を行い、可能であれば被験者からも同意を得るものとする。

また、非血縁ドナーを対象とする場合は、各採取施設にて日本骨髄バンクを介して行われる最終同意面談で同意が得られていることとする。

- (1) 当該治験が研究を目的とするものである旨。
- (2) 治験の目的。
- (3) 治験の方法（例えば、ドナーの選択基準）。
- (4) 全ての侵襲的操作を含めた、従うべき治験の手順。
- (5) ドナーが守るべき事項。
- (6) ドナーに対して予期される危険又は不利益。

- (7) 予期される利益。もしもドナーにとって予期される利益がない場合には、ドナーにそれを伝えねばならない旨。
- (8) 患者に対する他の治療法の有無及びその治療方法に関して予測される重要な利益及び危険性。
- (9) 治験に関連する健康被害が生じた場合にドナーが受けることのできる補償及び治療。
- (10) ドナーに参加期間に応じて金銭等が支払われる場合は、その内容。
- (11) ドナーが費用負担をする必要がある場合は、その内容。
- (12) 治験への参加はドナーの自由意思によるものであり、ドナーは、治験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって、ドナーが不利な扱いを受けたり、治験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことがないこと。
- (13) モニター、監査担当者、治験審査委員会及び規制当局が、治験の手順及び（又は）データを検証する目的で患者の原医療記録を直接閲覧する権利を与えられていること。ただし、ドナーの秘密は関連法規に定められた範囲内で保全されること。また、同意文書にドナーが署名することによって閲覧を認めたことになること。
- (14) ドナーの身元を明らかにする記録の秘密は保全され、関連法規等に定められた範囲内で公にされることはないこと。治験の結果を公表される場合であっても、ドナーの秘密は保全されること。
- (15) 治験への参加の継続についてドナーの意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、速やかにドナーに伝えられること。
- (16) ドナーが、本治験及びドナーの権利に関してさらに情報が欲しい場合又は治験に関連する健康被害が生じた場合に、照会すべき又は連絡をとるべき病院の窓口。
- (17) 治験への参加を中止させる場合の条件又は理由。
- (18) ドナーの治験への参加予定期間。
- (19) 治験に参加する予定の患者数。
- (20) 治験責任医師の氏名、職名及び連絡先。

治験責任／分担医師は患者及び血縁ドナーに、質問する十分な機会を与える。

治験責任／分担医師は、患者及び血縁ドナーが説明の内容を十分に理解した時点で、同意文書への署名又は記名捺印、及び日付の記入をするか否かについてその意思を確認する。患者及び血縁ドナーは、その自由意思により同意文書に署名又は記名捺印して治験への参加に同意した場合のみ、本治験に参加できる。治験責任／分担医師並びに、もし、補足的な説明を行った治験協力者や立会人がいる場合にはこれらの者もこの同意文書に署名又は記名捺印、及び日付を記入する。患者及び血縁ドナーは署名又は記名捺印、及び日付を記入した同意文書の写しを受け取る。

同意文書は医療機関の診療記録等に保管される。治験責任／分担医師は当該患者の症例報告書に同意日を記入する。

患者及び血縁ドナーの意思に影響を与えるような新たな重要な情報が得られた場合、あるいは患者及び血縁ドナーへの説明内容及び/あるいは同意文書の内容の変更を伴う治験実施計画書の改訂が行われた場合、同意文書及び説明文書を改訂する。治験責任/分担医師は、患者及び血縁ドナーにその情報を速やかに伝え、治験に継続して参加するか否かについて、患者の意思を確認するとともに、改訂された同意文書に署名又は記名捺印を得る。同意文書及び説明文書のいかなる改訂も、予め治験審査委員会の承認を得るものとする。

7.8.4. 被験者の健康被害に対する補償/保険

本試験は、現在までの医学的知見と被験者の疾患の状態を鑑み、被験者にとって有用な治療法であると判断されて実施される。現時点ではこの治療法は確立されていないことから、本治験に関連した死亡を含む健康被害はやむを得ず発生することが予測される。

通常、健康被害に対する治療費などの補償金は医薬品副作用被害救済制度に基づいて支払われるが、抗がん剤、免疫抑制剤などの薬剤は、適応内・適応外の如何に関わらず当該制度対象外医薬品のため、本試験に起因した健康被害に対する補償金は支払われない。ただし、発生した健康被害に対しては健康保険の適用の範囲内で最善の処置を行う。

ドナーが、本治験で用いられた薬剤の副作用によって健康被害が生じた場合には、健康保険などによる給付の額を除いた自己負担額に相当する補償金（治療費など）が、医薬品副作用被害救済制度に基づいて支払われる。

また、各実施医療機関における治験責任/分担医師並びに実施医療機関は、本治験に起因する健康被害による賠償責任が生じた場合の履行措置として、それぞれ医師賠償責任保険並びに病院賠償責任保険に加入する。

7.9. データの取扱いと記録の保管

7.9.1. データの記入

本治験実施計画書で求められるデータは、症例報告書（CRF）にできるだけ早く記録されなければならない。症例報告書は、ボールペンで読みやすく記入する。鉛筆や修正液を使用してはならない。治験責任/分担医師は、少なくとも「データの品質保証」に掲げた項目については原データを医療機関の診療録等に記入する。

症例報告書の変更又は修正が必要な場合、治験責任/分担医師により、又は、変更や修正をすることが認められている治験協力者が適切な場合にはその者により、以下の方法で行われる。

症例報告書記載上の注意

- (1) 症例報告書はボールペン又はペンで記入する。
- (2) 症例報告書に記載した内容に変更又は訂正がある場合は、以下に従う。
 - 1) 症例報告書の訂正箇所に訂正前の文字が判読できるように二重線を引いて訂正し、訂正日の記載、及び署名又は捺印する。また、変更又は訂正が重大な場合は、訂正理由を症例報告書に記入する。

- 2) 治験支援センターに提出後の症例報告書に対しては変更又は訂正を行わず、症例報告書の写しの該当箇所に訂正箇所を明示し、訂正日の記載、及び署名又は捺印する。また、変更又は訂正が重大な場合は、訂正理由を記述する。
- (3) 治験責任医師は、被験者の評価観察項目の結果及び評価が正しく記載されていることを確認し、署名又は記名・捺印し、日付を記入する。

7.9.2. 症例報告書等の送付

「仮登録票」及び「本登録票」は、予め治験実施計画書とともに治験支援センターから各施設に配布される。

「レシピエント報告書」、「併用薬・輸血報告書」、「有害事象報告書」、「臨床検査値報告書」は、本登録完了後に治験支援センターより登録番号がプレプリントされ送付される。本登録完了後5日経過しても届かない場合、あるいは報告書を紛失・破損した場合は、再発行可能なため治験支援センターに電話等で連絡すること。

なお、仮登録票、本登録票を除き、すべての報告書は郵送にて治験支援センターに送付する。仮登録及び本登録時のみ、迅速性が要求されるため例外的に FAX 送信とする。

7.9.3. 保管

医療法に従い保管しなければならない文書を除き、全ての治験に関連する文書は医療機関の適切な管理場所にて保管されなければならない。この記録類には、本治験に組み入れられた被験者の一覧表も含まれる。被験者の一覧表と署名又は記名捺印された同意文書は重要な記録として、治験責任医師／実施医療機関が保管する。

医療機関において、全ての治験に関連する文書は、次の 1) 又は 2) の日のうちいずれか遅い日までの期間保存しなければならない。

- 1) 当該被験薬に係る製造（輸入）承認日から 5 年が経過した日（申請書に添付されないことを知り得た場合にはその旨の通知がされた日から 3 年が経過した日）。ただし、薬事法の規定により承認後の再審査を受けなければならない医薬品で、かつ再審査が終了するまでの期間が 5 年を超えるものについては、再審査が終了する日。
- 2) 治験の中止又は終了後 3 年が経過した日

ただし、治験薬提供者が「本治験データを新薬承認申請に使用しない」、「国外の新薬承認申請に本治験データを使用する」等の理由により、上記で規定する記録の保存期間に短縮、延長が生じる場合、治験薬提供者は治験責任医師及び実施医療機関へその旨を通知し、記録の廃棄や移管の方法について協議する。また、保管期間満了時には、治験薬提供者はその旨を実施医療機関に通知する。

7.10. 薬剤管理

本治験で使用される治験薬は、治験薬提供者（日本シエーリング株式会社）から一括して国家公務員共済組合連合会虎の門病院に提供され、適切な条件下で中央管理される。治験支援センターから

の症例登録（仮登録）の連絡に従い、症例ごとに治験薬配送業者（日本通運株式会社）により各実施医療機関に配布される。

医療機関の治験薬管理者は治験薬の受領を文書で確認する。治験責任／分担医師は、治験薬を本治験の範囲において治験実施計画書及び治験薬の管理に関する手順書に従って使用する。治験責任／分担医師あるいは治験薬管理者は治験薬の処方記録する。治験薬は施錠可能な場所に保管され、権限がないものはアクセスできないようにしなければならない。

治験薬の受領、配布及び返却に関して、国家公務員共済組合連合会虎の門病院が提供する書式に適切に記録されなければならない。当該書式には、治験実施計画書番号、受領者、受領日、数量、製造番号等の情報が記載される。

7.11. 金銭の支払い

治験の開始に先立ち、本治験に関わる金銭の支払いについては、医療機関、治験調整委員会委員長及び治験責任医師の間で文書で取り決めておかなければならない。

7.12. 金銭・利益供与の開示

（適用せず）

7.13. 公表に関する取り決め

試験結果の学会・論文発表に際しては、発表時点での治験組織で決定されたポリシーに従う。発表時点で明確な治験組織のポリシーが定まっていない場合、以下の原則に従う。

主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。

プロトコールで規定された最終解析以外は、効果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて発表は行わない。

ただし、共同治験実施者（治験責任／分担医師、治験調整委員会）は、試験のエンドポイントの解析結果を含まない、治験の紹介目的の学会・論文（総説）発表は治験責任医師及び治験調整委員長の了承を経ることが出来る。

すべての共著者は投稿前に論文内容をレビューし、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して議論にても合意が得られない場合、治験調整委員会の了承の上その治験実施者を共著者に含めないことができる。

学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、登録の多い施設の試験者の中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は治験調整委員会の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備及び発表内容については発表者及び治験調整委員会が責任を持つ。治験調整委員会以外の発表者が、治験調整委員会の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

8. 引用文献の一覧

- ¹ Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, et al. Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol* 1991;28(3):250-9.
- ² Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anemia. *Br J Haematol* 2003;123:782-801
- ³ Storb R, Blume KG, O'Donnell MR, et al. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin to condition patients with aplastic anemia for allogeneic marrow transplantations: the experience in four centers. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7: 39-44
- ⁴ Ramsay NK, Kim TH, McGlave P, et al. Total lymphoid irradiation and cyclophosphamide conditioning prior to bone marrow transplantation for patients with severe aplastic anemia. *Blood* 1983; 62: 622-6
- ⁵ Socie G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, et al. Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. European Bone Marrow Transplantation-Severe Aplastic Anaemia Working Party. *N Engl J Med* 1993; 329: 1152-7
- ⁶ Deeg HJ, Amylon ID, Harris RE, et al. Marrow transplants from unrelated donors for patients with aplastic anemia: minimum effective dose of total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7(4): 208-15
- ⁷ Kroger N, Zabelina T, Renges H, et al. Long-term follow-up of allogeneic stem cell transplantation in patients with severe aplastic anemia after conditioning with cyclophosphamide plus antithymocyte globulin. *Ann Hematol* 2002; 81: 627-31
- ⁸ Kottaridis PD, Milligan DW, Chopra R, et al. In vivo CAMPATH-1H prevents graft-versus-host disease following nonmyeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2000;96:2419-25
- ⁹ Chakraverty R, Peggs K, Chopra R, et al. Limiting transplantation-related mortality following unrelated donor stem cell transplantation by using a nonmyeloablative conditioning regimen. *Blood* 2002;99:1071-1078
- ¹⁰ Vassiliou GS, Webb KH, Pamphilon D, et al. Improved outcome of alternative donor bone marrow transplantation in children with severe aplastic anaemia using a conditioning regimen containing low-dose total body irradiation, cyclophosphamide and Campath. *British Journal of Haematology*, 2001;114:701-5
- ¹¹ Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferans VJ, et al. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med* 1981;141:758-63
- ¹² Chan KW, Li CK, Worth LL, et al. A fludarabine-based conditioning regimen for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 125-8
- ¹³ Bacigalupo A, Van Lint MT, Lamparelli T, et al. Alternative donor transplants for aplastic anemia:

unmanipulated bone marrow following conditioning with fludarabine (FLU), cyclophosphamide (CY) and anti-thymocyte globulin (ATG). Bone Marrow Transplantation 1999; 23 (Suppl. 3): S70.

¹⁴ Wagner JL, Deeg HJ, Storb R, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia from genotypically HLA-nonidentical relatives. An update of the Seattle experience. Transplantation. 1996; 61: 54-61.

¹⁵ 造血細胞移植ガイドライン—GVHD の診断と治療に関するガイドライン

¹⁶ Kojima S, Matsuyama T, Kato S, et al. Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. Blood 2002; 100: 799-803

¹⁷ 森島泰雄 GVHD 予防・治療マニュアル 南江堂 2005 年:47-60

¹⁸ Morishima Y et al. The clinical significance of human leukocyte antigen (HLA) allele compatibility in patients receiving a marrow transplant from serologically HLA-A, HLA-B, and HLA-DR matched unrelated donors; BLOOD 2002; 99(11): 4200-4206

¹⁹ Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. N Engl J Med. 1986;314:729-735.

²⁰ Morris EC, Rebello P, Thomson KJ, et al. Pharmacokinetics of alemtuzumab used for in vivo and in vitro T-cell depletion in allogeneic transplantations: relevance for early adoptive immunotherapy and infectious complications. Blood 2003;102:404-406.

²¹ Alemtuzumab 治験薬概要書、第 1 版 (2004 年 1 月 19 日)

²² Arima N, Mizoguchi H, Shirakawa S, et al. Phase I clinical study of SH L573 (fludarabine phosphate) in patients with chronic lymphocytic leukemia and adult T-cell leukemia/lymphoma Gan To Kagaku Ryoho 1999 ;26(5):619-29.

²³ Miyawaki S, Imamura M, Kobayashi S, et al. Phase II clinical study of SH L573 (fludarabine phosphate) in patients with chronic lymphocytic leukemia. Rinsho Ketsueki 1999;40(12):1236-44

²⁴ Cervantes F, Salgado C, Montserrat E, Rozman C. Fludarabine for prolymphocytic leukaemia and risk of interstitial pneumonitis. Lancet 1990;336:1130.

²⁵ Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. Immunopharmacology 2000;47(2-3):119-25.

²⁶ 神田善伸 Alemtuzumab (CAMPATH-1H)と HLA 不一致移植 血液腫瘍科 2003;47:486-491

²⁷ Marr KA, Leisenring W, Crippa F, et al. Cyclophosphamide metabolism is impacted by azole antifungals. Blood (in press)

²⁸ Kanda Y, Mineishi S, Saito T, et al. Long-term Low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2001;28:689-692.

-
- ²⁹ Kanda Y, Mineishi S, Saito T, et al. Pre-emptive therapy against cytomegalovirus (CMV) disease guided by CMV antigenemia assay after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience in Japan. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27:437-444
- ³⁰ Kanda Y, Mineishi S, Saito T, et al. Response-oriented pre-emptive therapy against cytomegalovirus diseases with low-dose ganciclovir: a prospective evaluation. *Transplantation* 2002;73:568-572.
- ³¹ Edmund K. Waller, Amelia A. Langston, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Anti-thymocyte Globulin in Recipients of Partially HLA-Matched Blood Hematopoietic Progenitor Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*; 2003 Jul; 9(7): 460-71.
- ³² NCI-CTC ver.3.0 JCOG 版
- ³³ Chakrabarti S, Mackinnon S, Chopra R, et al. High incidence of cytomegalovirus infection after nonmyeloablative stem cell transplantation: potential role of Campath-1H in delaying immune reconstitution. *Blood*. 2002; 99:4357-4363.
- ³⁴ Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant* 1995;15(6):825-8.
- ³⁵ Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980;69(2):204-17.
- ³⁶ Akpek G, Zahurak ML, Piantadosi S, et al. Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2001; 97: 1219-1226

9. 本治験で用いる用語の定義及び略語

9.1. 用語

(1) 生着・生着不全

本試験において「生着」とは「移植後、好中球数が最低値となった後、3ポイント連続して $500/\text{mm}^3$ 以上を確認できた状態」と定義し、生着日は1ポイント目の検査を行った日とする。また、移植後 day 60 までに3ポイント連続して好中球数 $500/\text{mm}^3$ 以上を確認できなかった場合を「生着不全」と定義する。

移植後 G-CSF 開始後 2~3 日以内に患者の残存白血球の増多と考えられる一過性の白血球数増多を認めることがあるが、これは造血回復の評価、及び生着の判定には用いない。好中球数が常に $500/\text{mm}^3$ 以上の場合には生着日は評価不能とするが、生着と扱う。

一度生着が確認された後、好中球数が2週間以上連続して再度 $500/\text{mm}^3$ 以下となった場合を「二次性生着不全」と定義する。

(2) キメラ

原則として、移植前にドナーの末梢血検体及びレシピエント（患者）の末梢血検体について、染色体部分などのキメラ解析に必要な標的を決定したうえで、移植後には末梢血 T 細胞（CD3 陽性細胞）分画検体を用いて、各標的に最適な手法を用いて解析、評価する。末梢血検体で染色体部分の決定が困難な場合は、骨髓検体での異性間染色体解析等の方法を代用することも可能である。

(a) 完全キメラ

ドナー由来の細胞が 90%以上である。

(b) 混合キメラ

ドナー由来の細胞が 90%未満である。

(3) 移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD)

GVHD の診断は臨床症状及び可能な限り病理組織学的診断に基づくものとする。急性 GVHD の staging と grading は別添 3、慢性 GVHD の重症度は別添 4 を参照する。なお、急性と慢性 GVHD の区別は便宜的に day 100 と規定し、生着~day 100 以内に生じたものを急性、day 101 以降に生じたものを慢性とする。

9.2. 略語

表 11 略語

略語	英名	和名
AE	adverse event	有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリ・ホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸・アミノトランスフェラーゼ
ATG	antithymocyte globulin	抗胸腺細胞グロブリン
BSA	body surface area	患者の体表面積
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CD	cluster of differentiation	白血球表面分化抗原：分類番号
ChE	cholinesterase	コリンエステラーゼ
Ccr	creatinine clearance	クレアチニン・クリアランス
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CRF	case report form	症例報告書
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CSP	ciclosporin	シクロスポリン
DHFR	dihydrofolate reductase	ジヒドロ葉酸還元酵素
DLI	donor leukocyte infusion	ドナーリンパ球輸注
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EB	Epstein - Barr	エプスタイン - バー
ECOG	East Clinical Oncology Group	米国・東部臨床腫瘍研究グループ
FAS	full analysis set of subject	完全解析対象例
FEV	forced expiratory volume	努力呼気肺活量
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子

略語	英名	和名
GOT	glutamic oxaloacetic transaminase	グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	glutamic pyruvic transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
GVL	graft-versus-leukemia	移植片対白血病
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
HBc-Ag	hepatitis B core antigen	B型肝炎コア抗原
HBeAg	hepatitis B antibody	B型肝炎e抗原
HBs-Ab	hepatitis B surface antibody	B型肝炎表面抗体
HBsAg	hepatitis B surface antigen	B型肝炎表面抗原
HBV	hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLA	human lymphocyte antigens	ヒトリンパ球抗原
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HTLV-I	human T - cell leukemia virus type I	ヒトT細胞白血病ウイルスI型
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米欧医薬品規制国際調和会議
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
JSHCT	Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation	日本造血細胞移植学会
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MHC	major histocompatibility complex	主要組織適合性複合体
mPSL	methylprednisolone	メチルプレドニゾロン
NCI-CTC	National Cancer Institute - common toxicity criteria	米国・国立がん研究所 共通毒性規準
NK	natural killer	ナチュラルキラー
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応