

平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業
「治療関連合併症を減少させて同種造血幹細胞移植後の
生存率の向上を目指す標準的治療法の開発研究」班

非血縁者間同種骨髄移植における フルダラビン、静注ブスルファンおよび 低用量ATGによる骨髄非破壊的前処置の 安全性・有効性を検討する多施設共同臨床試験 実施計画書

研究代表者 福田 隆浩
国立がんセンター中央病院 幹細胞移植科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL:03-3542-2511(代表)

研究事務局 担当:栗原 雅明、代表:大橋 靖雄
NPO 法人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

2007 年 9 月 21 日	計画書案第1版作成
2007 年 10 月 13 日	プロトコール検討会
2007 年 11 月 22 日	計画書案第2版作成
2008 年 3 月 18 日	計画書最終版確定
2009 年 1 月 22 日	改訂第1.1版

目次

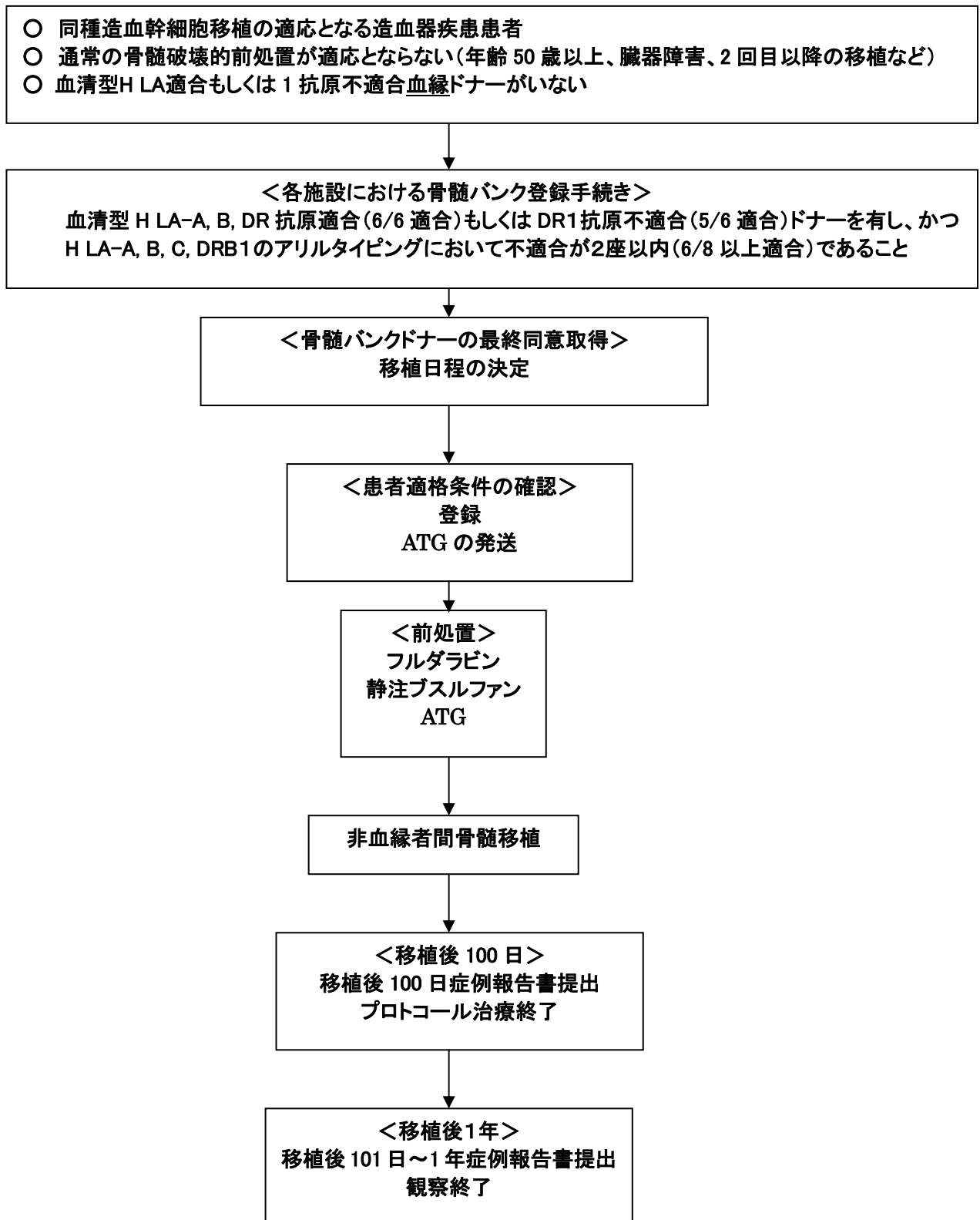
目次	2
0. 試験の概要	5
0.1. 試験デザイン	5
0.2. 目的	6
0.3. 対象	6
0.4. 治療	7
0.5. 予定登録数と研究期間	7
0.6. 問い合わせ先	7
1. 目的	8
2. 背景と試験計画の根拠	8
2.1. 同種造血幹細胞移植	8
2.2. 治療計画設定の根拠	9
2.3. 試験デザイン	11
2.4. 試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)の要約	12
2.5. 本試験の意義	12
3. 試験薬剤	13
3.1. リン酸フルダラビン(移植前処置)	13
3.2. ブスルファン(移植前処置)	15
3.3. 抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン	17
3.4. タクロリムス(急性GVHD予防)	18
3.5. メントレキセート(急性GVHD予防)	21
4. 本試験で用いる規準・定義	22
4.1. 疾患分類規準	22
4.2. 臨床病期および重症度の規準	22
4.3. 用語	22
5. 患者およびドナーの選択規準	26
5.1. 患者選択規準	26
5.2. ドナー選択規準	27
6. 登録	28
6.1. 登録の手順	28
7. 治療計画と治療変更規準	30
7.1. プロトコール治療	30
7.2. キメラ形成の検索と対処法	32
7.3. プロトコール治療中止・完了規準	33
7.4. 治療変更規準	33
7.5. 併用療法・支持療法	34
7.6. 後治療	35
8. 予期される有害反応	35
8.1. 有害事象/有害反応の評価	35
8.2. 予期される有害反応	35

9. 評価項目・臨床検査評価スケジュール	37
9.1. 登録前評価項目	37
9.2. 短期経過観察期間中(前処置開始直前～DAY 100)の検査と評価	37
9.3. 長期経過観察期間中(DAY 101～移植後1年)の検査と評価	38
9.4. 抗腫瘍効果の評価	39
9.5. 特殊検査(キメラ解析検査、免疫能)	39
9.6. ATG血中濃度の評価	39
10. データ収集	40
10.1. 記録用紙の種類と提出期限	40
10.2. 記録用紙の送付方法	40
11. 有害事象の報告	41
11.1. 報告義務のある有害事象	41
12. 効果判定とエンドポイントの定義	41
12.1. 効果判定	41
12.2. 解析対象集団の定義	41
12.3. エンドポイントの定義	40
13. 統計的事項	43
13.1. 主たる解析と判断規準	43
13.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間	43
13.3. 試験の早期中止	44
13.4. 副次的評価項目の解析	44
13.5. 最終解析	44
14. 倫理的事項	45
14.1. 患者の保護	45
14.2. インフォームド・コンセント	45
14.3. プライバシーの保護と患者識別	46
14.4. プロトコルの遵守	46
14.5. 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認	47
14.6. プロトコルの内容変更について	47
14.7. 健康被害に関する補償	48
15. モニタリングと監査、記録等の保管	48
16. 特記事項	48
16.1. 適応外医薬品の取扱について	48
16.2. その他	48
16.3. 付随研究について	48
17. 研究組織	48
17.1 研究代表者	48
17.2 研究事務局	49
17.3 試験統計家	49
17.4 プロトコル作成委員	49
17.5 参加予定施設	49
17.6 効果安全性委員会	49
17.7 研究助成金	49
18. 研究結果の発表	50

19. 参考文献.....	51
20. 付表	54
付表1. ECOG PERFORMANCE STATUS.....	54
付表2. 急性GVHDのSTAGINGとGRADING	55
付表3. 急性GVHDに対する効果判定基準	56
付表4. 慢性GVHDのSCALING.....	57
付表5. 前処置による毒性のGRADING.....	58

0. 試験の概要

0.1. 試験デザイン



0.2. 目的

本研究では、他に有効な治療法を持たない造血器疾患を有するにもかかわらず、根治療法としての通常の骨髄破壊的移植が適応とはならない患者を対象とする。HLA 完全適合からアレル二座不適合までの非血縁ドナーから採取された骨髄幹細胞を使用し、従来の前処置療法と比較して治療強度を軽減した同種造血幹細胞移植 (reduced-intensity stem cell transplantation; RIST) いわゆるミニ移植を行い、本治療法の安全性、有効性を検討する。

本研究は先に国立がんセンター中央病院で研究終了報告が提出された RIST0305「HLA 一致非血縁者間同種骨髄移植における Cladribine、Busulfan および TBI による骨髄非破壊的前処置の安全性に関する検討」を規範として企画されている。

上記研究と比較した本研究の特徴は、フルダラビン、静注ブスルファンを用いた前処置に TBI ではなく低用量の抗ヒト T リンパ球ウサギ免疫グロブリン(ATG)を用いる点にある。この方法により治療関連死亡を減らすことが可能かどうかを示すことが本研究の目的であり、本研究の成果は移植適応の拡大に寄与する。

主要評価項目 (primary endpoint)

移植後 100 日時点での生着生存割合

副次的評価項目 (secondary endpoints)

- (1) 移植後 1 年での全生存割合および無増悪生存割合
- (2) 移植後 1 年での非再発死亡割合
- (3) 一次性生着不全、二次性生着不全発症割合
- (4) 造血回復までの期間、完全キメラ達成までの期間
- (5) 急性及び慢性 GVHD の頻度、重症度
- (6) 治療関連毒性 CTCAE ver 3.0
- (7) 再発割合
- (8) 細菌・真菌・ウイルス感染症発症割合
- (9) 免疫能の回復

0.3. 対象

他の治療では、治癒や長期生存を期待できないような造血器疾患を有し、年齢制限 (50 歳以上) や臓器機能障害、大量化学 (放射線) 療法の既往があるために、通常の骨髄破壊的同種造血幹細胞移植の適応にならない 16 歳以上 65 歳以下の患者で、血清検査において、HLA 適合もしくは 1 抗原不適合血縁ドナーを有さず、骨髄バンクにおいて以下の基準をみたす非血縁ドナーを有し、同意説明文書を用いて同意を得た患者を本研究の対象とする。

- 1) 血清型 HLA-A, B, DR 抗原適合 (6/6 適合) もしくは DR1 抗原不適合 (5/6 適合) ドナー。
かつ
- 2) HLA-A, B, C, DRB1 のアレルタイピングにおいて、
不適合が 2 座以内 (8/8 適合、7/8 適合、または 6/8 適合) のドナー。

対象疾患は下記の通り

(a) 急性骨髄性白血病

1. ハイリスクの第 1 寛解期 (1)。
2. 第 2 以上の寛解期。
3. 再発期または初回寛解導入不能。

* 再発及び非寛解例では、登録前一ヶ月間に化学療法を施行せずに、病勢の進行を認めない症例に限る。

(b) 骨髄異形成症候群

1. IPSS intermediate-2 以上の予後不良群。
 2. 週 10 単位以上の血小板輸血もしくは週 2 単位以上の赤血球輸血を要する。
- * ただし、通常の寛解導入療法を施行されたことのない症例は除く。

(c) 慢性骨髄性白血病

1. 第 2 以降の慢性期（付加的染色体異常以外の異常を認めない移行期の症例も含む）。
 2. 第 1 慢性期であるが、gleevec failure の症例。
- * ただし、通常の寛解導入療法を施行されたことのない症例は除く。

(d) 悪性リンパ腫

1. Indolent lymphoma（慢性リンパ性白血病も含む）
第 1 再発・再燃期以降であり、前化学療法に対しての感受性は問わない。
* ただし、臨床経過より transformation が疑われる症例は Aggressive lymphoma に準ずる。
2. Aggressive lymphoma 及びホジキンリンパ腫
第 1 再発期以降であり、前化学療法により部分奏功以上の反応を有する。

0.4. 治療**前処置療法**

		day-8	day-7	day-6	day-5	day-4	day-3	day-2	day-1	day0
フルダラビン	30 mg/m ² /day	↓	↓	↓	↓	↓	↓			
ブスルフェクス	3.2 mg/kg/day			↓	↓					
抗ヒト T リンパ球										
ウサギ免疫グロブリン	5 mg/kg/day							↓		
幹細胞移植										↓

急性 GVHD 予防(day -1 より開始):

タクロリムス	day -1 ~	0.03 mg/kg/day 持続静注
メソトレキセート	day 1	10 mg/m ² /day 緩徐に静注・15 分点滴静注
	day 3, 6	7 mg/m ² /day 緩徐に静注・15 分点滴静注

0.5. 予定登録数と研究期間

計 27 例を予定登録症例数とする。
 症例登録期間として 2 年間(平成 20 年 5 月 1 日～平成 22 年 4 月 30 日を予定)、
 追跡期間として移植後 1 年間、総研究期間 計 3 年間を目標とする。

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準等、臨床的判断を要するもの: 研究代表者(表紙、17.1)
 登録手順、記録用紙(CRF)記入等: 研究事務局(表紙、17.2)
 有害事象報告: 研究事務局(表紙、17.2)および研究代表者(表紙、17.1)

1. 目的

本研究では、他に有効な治療法を持たない造血器疾患を有するにもかかわらず、根治療法としての通常の骨髄破壊的移植が適応とはならない患者を対象とする。HLA 完全適合からアレル二座不適合までの非血縁ドナーから採取された骨髄幹細胞を使用し、従来の前処置療法と比較して治療強度を軽減した同種造血幹細胞移植 (reduced-intensity stem cell transplantation; RIST) いわゆるミニ移植を行い、本治療法の安全性、有効性を検討する。

本研究は先に国立がんセンター中央病院で研究終了報告が提出された RIST0305「HLA 一致非血縁者間同種骨髄移植における Cladribine、Busulfan および TBI による骨髄非破壊的前処置の安全性に関する検討」を規範として企画されている。

上記研究と比較した本研究の特徴は、フルダラビン、静注ブスルファンを用いた前処置に TBI ではなく低用量の抗ヒト T リンパ球ウサギ免疫グロブリン(ATG)を用いる点にある。この方法により治療関連死亡を減らすことが可能かどうかを示すことが本研究の目的であり、本研究の成果は移植適応の拡大に寄与する。

主要評価項目 (primary endpoint)

移植後100日時点での生着生存割合

副次的評価項目 (secondary endpoints)

- (1) 移植後1年での全生存割合および無増悪生存割合
- (2) 移植後1年での非再発死亡割合
- (3) 一次性生着不全、二次性生着不全発症割合
- (4) 造血回復までの期間、完全キメラ達成までの期間
- (5) 急性及び慢性GVHDの頻度、重症度
- (6) 治療関連毒性 CTCAE ver 3.0
- (7) 再発割合
- (8) 細菌・真菌・ウイルス感染症発症割合
- (9) 免疫能の回復

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 同種造血幹細胞移植

2.1.1. 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、抗癌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 (marrow-ablative) 移植前処置 (conditioning regimen) 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。幹細胞はすぐに骨髄に定着し、やがて患者の体内で分裂と増殖を繰り返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 が完全またはほぼ一致した正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という。

2.1.2. 造血器疾患に対する同種造血幹細胞移植

特に HLA 適合ドナーからの同種骨髄移植は、その技術改良が進んで治療関連毒性が減少した結果、今や多くの造血器疾患に対する標準的治療の一つとなりつつある。急性白血病患者に対して第一寛解期に骨髄移植を行うと、半数以上が長期無病生存することが可能である。

2.1.3. 同種造血幹細胞移植における合併症

同種造血幹細胞移植の最大の障害は、移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD、ドナー由来の白血球が患者を攻撃する病態)、強力な前処置による腎臓、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(3)。特に 50 歳以上の症例や、移植前に既に肝臓、心臓や腎臓などの臓器機能の障害を有する症例では、これらの合併症の頻度と重症度が極めて高くなるため、いかに幹細胞移植が唯一の根治的治療選択であると判っている場合でも、危険性が高すぎるため移植は行われていない。このため幹細胞移植療法の恩恵が得られるのは、今までは少数の患者のみに限られていた。

2.1.4. 同種免疫反応による癌根絶のメカニズム

骨髄移植などの造血幹細胞移植では、超大量の強力な移植前処置によって dose-response 効果を示す難治癌が根絶されと考えられていた。しかし最近に至って、これを覆す所見が得られている。

白血病においては、軽度の GVHD が発生した場合のほうが、全く起こらなかった場合に比べて再発率が低下する事実がある(4)。この効果を移植片対白血病 (graft-versus-leukemia: GVL) 効果と呼ぶ。更に骨髄から T 細胞を除去して移植すると GVHD は少なくなるものの、特に慢性骨髄性白血病においては、白血病の再発が極めて多くなり、また移植片拒絶の頻度も高くなって、その効果は相殺される。これらの事実を通じて、ドナー由来のリンパ球、中でも T 細胞には GVHD を起こすという不都合な側面もある反面、移植片の生着を促進する働きと抗腫瘍効果もあると考えられるに至った。つまり骨髄移植などの同種造血幹細胞移植後の治療成績は、GVHD などによる治療関連毒性と、白血病再発による死亡率とのバランスで決まるとの認識が広まった。実際に、同種骨髄移植の抗腫瘍作用は、前処置による化学療法や放射線療法の作用よりも、むしろ GVL 効果によるものが大きいとする指摘もある(4, 5)。

2.2. 治療計画設定の根拠

2.2.1. 新たな移植法(ミニ移植) とその理論的裏づけ

同種骨髄移植施行直前に行う、大量抗癌剤療法や全身放射線照射の他の意義としては、ドナー由来の造血細胞が定着するための骨髄内の空間 (niche) 作りと免疫抑制にあると、長い間考えられていた。しかし最近のいくつかの実験や臨床経験では、生着を起こさせるためには骨髄中に niche を作ることは必須ではなく、むしろ大量の造血幹細胞を移植するか、または十分な免疫抑制を行うだけで良いとの基礎データが多く示されて(6-8)、骨髄移植時の治療関連毒性の主原因である、強力移植前処置や極量の全身放射線照射を避け得る方法が示唆されるに至った。この結果、臨床的には強力な免疫抑制効果を有するものの、その他の臓器毒性が少ないリン酸フルダラビンやクラドリビン (2-chlorodeoxyadenosine: 2-CdA) などのプリン誘導体を用いることで、従来の移植前処置と比較し、レジメン関連毒性を軽減した、reduced-intensity stem cell transplantation (RIST)、いわゆるミニ移植が登場した。臓器毒性が少ないことから、通常の骨髄破壊的同種造血幹細胞移植が適応とならない、もしくはリスクが非常に高い患者も、積極的に対象に含められるようになった。50歳以上の高齢者や、心臓・肝臓などの重要臓器障害のある患者、2回目以降の移植患者がミニ移植の対象と考えられている。

2.2.2. ミニ移植の臨床試験について

現在、標準的な骨髄破壊の前処置として、1) ブスルファン (16 mg/kg) とシクロホスファミド (120 mg/kg)、あるいは 2) シクロホスファミド (120 mg/kg) と全身放射線照射(12 Gy)が用いられている。これに対して現在までに複数のグループが、75 歳までの高齢者や明らかな

臓器機能障害を有する高リスク群症例を対象に、様々な移植前処置を用いたミニ移植を行っている(9-13)。特に通常リスクの患者を対象とした Slavin の報告では、リン酸フルダラビン 30 mg/m²/day × 6、抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン(ATG)及びブスルファン 8 mg/kg で移植前処置を実施し、1年生存率、無病生存率が 85%、81%という成績をあげている(14)。更に彼らは、77 例の追跡結果を発表し、粘膜障害、肝静脈閉塞症(VOD)、あるいは敗血症などの重症合併症がほとんどなく、非血縁 HLA 一致ドナーからの移植合併症の高リスク群も含めて、移植後 100 日の治療関連死亡が 4%と低いために、本法を安全に施行できたと報告している。抗腫瘍効果については、21 症例の第一慢性期あるいは安定した第二慢性期の患者に上記レジメンでミニ移植を行い、全例に速やかなドナー型完全キメラの獲得を認め、2 例が GVHD で死亡した他は、全例が分子生物学的レベルでの寛解を維持しているというデータを発表している(15)。移植後再発に対する 2nd transplant は、従来の骨髄破壊的移植法では長期生存例もあるが、4～7割に及ぶ高率の移植関連死亡が認められていた(16)。この群に対しても、ミニ移植は移植関連死亡を減らす手段として有望視されている(17)。

2.2.3. 非血縁者間同種骨髄移植について

同種造血幹細胞移植を行う場合、ドナーとレシピエントとの間の HLA(Human Leucocyte Antigen)一致度が移植成績を大きく左右する。少子化の影響もあり、HLA 一致血縁ドナーがみつかる確率は低くなっている。HLA 一致血縁ドナーが存在しない場合には、その他の代替ドナーからの移植、すなわち非血縁者間移植、臍帯血移植、ならびに HLA 不適合移植の 3 つが考えられるが、現段階までに最も行われているのは非血縁者間移植である。本邦では非血縁ドナーからの末梢血幹細胞移植は認められておらず、骨髄移植を施行することとなる。これは、健常人への G-CSF の長期的な影響が不明である為である(18)。しかし、ミニ移植において、移植源を骨髄で行うことは、生着不全のリスクが高まる為、前処置などにさらなる改善が必要となる(19)。

本邦における骨髄移植に関するアリル不適合度別の成績は、骨髄移植推進財団より報告されている。この報告によると、A、B、C、DRB1 座を解析し、DRB1 座のみ不適合では、完全適合とほぼ同等の成績である。その他でも、骨髄バンクのデータによると二座不適合までであれば有意差はあるが、6 年の長期生存は 20%程度となっており、移植以外に予後の改善を望めない場合には、移植を行うことは妥当であると考えられる(20)。

2.2.4. 骨髄非破壊的前処置を用いた非血縁者間同種骨髄移植について

血縁者間のミニ移植の成績が報告されるとともに、複数のグループで非血縁者間のミニ移植が行われるようになった(21-23)。Bornhauser らの報告では 42 例の造血器腫瘍に対して、フルダラビン、ブスルファン、ATG(antithymocyte globuline 2.5 mg/kg × 4 日 38 例、ATG-F 10 mg/kg × 4 日 4 例)を用いた非血縁ミニ移植を施行し、生着不全が一次性で 1 例、二次性で 8 例と高率に認めたことを報告している(21)。Nagler らの報告では 16 例の造血器腫瘍に対して、フルダラビン、ブスルファン、ATG(ATG-F 10 mg/kg × 4 日)を用いた非血縁ミニ移植を行い、4 例の早期死亡を認めたが、生着不全は認めなかったと報告している(22)。また、前処置は異なるが、Maris らの報告では、フルダラビンと TBI 2Gy を用いて行った非血縁からの末梢血幹細胞移植と骨髄移植を比較している(23)。この報告では、拒絶のリスク因子は、(末梢血幹細胞ではなく)骨髄を幹細胞源として用いることと、前治療が行われていないことが報告されている。また、day 28、day 56 における CD3 chimerism は骨髄移植よりも末梢血幹細胞移植後で有意に高く、day 28 時点での CD3 chimerism が 50%未満であった場合には、拒絶のリスクが高いことを示している。これらの試験に代表されるように、非血縁からのミニ移植で移植源として骨髄を用いた場合には、拒絶が大きな問題となっている。

本邦において、これらの問題点を踏まえた上で、生着促進の為にクラドリビン、ブスルファンに TBI 4Gy を追加した前処置を用いた RIST0305 試験が行われた。結果として生着は 27 例中 25 例と 96%に認められ、完全キメラも 92%、生着不全の問題点は解決されていたが、Grade III-IV

の重症急性 GVHD が 31%、非再発死亡が 1 年で 58%と高率であり、総合的に予後を改善するには至らなかった(24)。

TBI 4Gy を追加することで非再発死亡が増加した為、前処置による毒性を軽減する目的で、TBI を 2Gy に減らした前処置を用いてパイロット試験が行われた。TBI 2Gy 併用にて生着不全は認められず、非再発死亡も観察期間は短い、20%程度にまで減少した。しかし、依然として急性 GVHD や口内炎や肺合併症などの治療関連毒性の頻度も高く、高齢者や臓器障害を有する症例に、安全に施行できる成績とまでは至らなかった(25)。

そこで GVHD に関連した移植関連死亡を減らすために、TBI の代わりに低用量の ATG を用いることとした。今回用いる ATG は、活性化 T 細胞に類似する Jurkat 細胞株に対するウサギのポリクローナル抗体である。欧米で同種移植時に用いられる通常用量は 40~90 mg/kg であり、用量を増やすと GVHD の頻度は下がるが、生着不全と感染症のリスクが増す問題が生じる。投与するタイミングとしては、移植日に近いほど移植日での ATG の血中濃度が高く、GVHD の頻度は低く、生着不全のリスクが上がるものと考えられる。

日本人においては、欧米と比較して急性 GVHD の頻度や重症度が低いと言われている。当院にて行った低用量 ATG (5 mg/kg/day を day -2, day -1 に投与、合計 10 mg/kg)を用いた非血縁ミニ移植のパイロット試験では、症例 11 例で grade III-IV の重症急性 GVHD は認めず、観察期間 1 年程の時点で非再発死亡は 0%であった(25)。しかし、3 例の生着不全を認めた(1 例は 1 次性、2 例は 2 次性)。また、同用量の ATG を用いた HLA 一座不一致血縁ミニ移植の臨床試験 RIST0303 試験においても同様の傾向が認められ、19 例中 3 例で 2 次性の生着不全を認めた。

これらの結果より、低用量 ATG (10 mg/kg)はレシピエントのみならずドナー由来の T 細胞を強力に抑制し、GVHD の発症を減らし非再発死亡を減らすことが可能であるが、その反面生着不全が多く認められることが判明した。本邦においては GVHD の発症リスクは欧米と比べても低いことなども加味すると、さらに低用量の ATG によっても GVHD の発症は十分許容範囲内に抑えることができ、また生着不全も減らすことができるのではないかと想定している。そこで、ATG を 5 mg/kg に減量し、投与日は day -2 とした非血縁者間骨髄ミニ移植を既に 12 例で行い、grade III-IV GVHD や生着不全、非再発死亡は認めず、期待できる成績が得られている。よって本試験においては、ATG を 5 mg/kg に減量し、day -2 に投与することとする。

2.3. 試験デザイン

2.3.1. エンドポイントの設定根拠

本試験での主要評価項目は、移植後 100 日時点での生着生存割合とする。理想的な主要評価項目としては、長期の生存率及び無病生存率であるが、本研究における対象患者は、幹細胞移植を行うならば治癒が望めるにもかかわらず、高齢または臓器障害のために通常の幹細胞移植自体が行えない者である。過去の報告から、骨髄非破壊的前処置を用いた非血縁者間骨髄移植において、最も改善が望まれる点は非再発死亡の改善で、特に短期的な非再発死亡を減らす必要がある。また、生着を得られないことは移植が成功したとは言いがたい。その為、今回の臨床試験における主要評価項目は、移植後 100 日時点での生着生存割合とした。

2.3.2. 臨床的仮説と登録症例数設定根拠

本プロトコル対象患者に対して、従来の方法で非血縁者間ミニ移植を行った場合のわが国における移植後 100 日以内の早期非再発死亡率は、本邦にて実施された前向き臨床試験 RIST0305 試験の報告によると 20.2% (6/26)であり、生着生存割合は約 80%となる。一方、低用量 ATG を用いたパイロット試験では、移植後 100 日以内の生着生存割合は 94% (16/17)である。よって、本試験において移植後 100 日以内の生着生存割合の頻度は、90%程度まで改善されることが期待される。そこで、移植後 100 日以内の早期死亡が発生せず生着していることを治療成功(success)と定義し、期待成功率を 90%、閾値成功率を 70%として、 α エラーを 5%

(片側)、検出力を 80%とした場合の必要サンプルサイズは 24 人となる。登録後の評価不能例を約 10%見込み、27 人を目標登録症例数とする。

2.3.3. 患者集積見込み

2005 年 1 月から 2006 年 12 月の 2 年の期間に、国立がんセンター中央病院で造血器疾患に対して行われた非血縁者間ミニ移植は 26 例である。また、当院において非血縁者間移植は年々増加している。さらに、本試験が多施設共同で行われることも加味すると、目標症例数を登録するのに必要な期間を 2 年と設定した。

2.4. 試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)の要約

2.4.1. 予想される利益

本研究の対象疾患は、造血幹細胞移植以外の治療方法では、治癒の可能性が極めて乏しい疾患のみである。長期生存割合の改善が得られるかどうかは不明であるが、有望な治療法の一つであるミニ移植の臨床試験に参加することは、現時点での医学知識からは潜在的な利益を有すると判断され得る。また、これまでのパイロット研究の結果から、これまでの非血縁者間骨髄ミニ移植と比して治療関連の毒性が軽減されることで、非再発死亡が減少し、総合的には治療の成績が改善することが期待される。

2.4.2. 予想される危険と不利益

従来の移植と比べ軽度とはいえ、前処置に含まれるフルダラビン・ブスルファンに起因するレジメン関連毒性が一定の頻度で出現する。口内炎などの臓器障害に加えて、血球減少時の感染症も一定の頻度で認められる。

ATG を用いることで治療関連死亡は軽減されることが期待される一方で、低用量とはいえ原疾患の再発、感染症、生着不全のリスクが増加する危険性がある(25)。これまでのパイロット研究においては生着不全が直接、死亡につながってはいないが、再移植などリスクの高い追加治療を要することになってしまう。

2.5. 本試験の意義

非血縁者間骨髄ミニ移植の成績は、血縁者間ミニ移植と比するとまだまだ改善が望まれる状況である。非血縁者間骨髄ミニ移植は、非血縁者からの末梢血幹細胞移植が認められていない数少ない国の一つである本邦にて、独自に開発していかななくてはならない。

非血縁者間骨髄ミニ移植を安全に行うことが可能となれば、移植の適応となる造血器疾患の巾が広がり、利益を受ける症例は今後もさらに増加していくことが考えられる。前向きな臨床試験にて治療成績を評価していくことは重要であり、造血器疾患のさらなる治療成績向上に貢献することができる。

3. 試験薬剤

3.1. リン酸フルダラビン(移植前処置)

本薬剤は急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫における同種造血幹細胞移植の前治療として承認されている。

3.1.1. 薬剤の特徴

リン酸フルダラビン(フルダラ®)は adenosine deaminase 耐性の purine nucleoside 誘導体である。投与後細胞内へ取りこまれ、活性体である 2-fluoro-ara-ATP に代謝され、ribonucleotide reductase と DNA polymerase を抑制することによって DNA 合成を阻害する。また、2-fluoro-ara-ATP は、RNA polymerase を抑制することによって RNA 合成を阻害する。本剤は静注後速やかに 2-fluoro-ara-A に代謝される。血漿中 2-fluoro-ara-A 濃度は、半減期 0.6-0.8 時間及び 11-20 時間の二相性で消失し、代謝産物は主に尿中に 2-fluoro-ara-A として排泄される。本邦では、貧血または血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病を適応として承認されている。

成 分: リン酸フルダラビン (2-fluoroadenine arabinoside-5-phosphate)

含 量: 1 バイアル中にリン酸フルダラビン 50 mg を含有。

剤 型: バイアル(凍結乾燥製剤)

保存条件: 室温保存。防腐剤無添加。溶解後は 8 時間以内に使用する。

3.1.2. 予想される副作用

国内臨床試験において、安全性評価対象例 41 例中、40 例(97.6 %)に副作用が認められた。

【重大な副作用】

- (1) 骨髄抑制: 汎血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少等があらわれる又は増悪することがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (2) 間質性肺炎: 間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、咳、発熱等の症状が認められた場合には速やかに X 線検査を行い、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- (3) 精神神経障害: 錯乱、昏睡、興奮、けいれん発作、末梢神経障害等の精神神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (4) 腫瘍崩壊症候群: 腫瘍崩壊症候群(初期症状: 側腹部痛、血尿)があらわれることがある。この合併症は高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、血尿及び腎不全を伴うことがあるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと(本剤の治療効果が投与開始後 1 週間であらわれることがあるので、この合併症の危険性のある患者では予防措置を講じること)。
- (5) 重症日和見感染: 敗血症、肺炎等の重症日和見感染があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の投与など適切な処置を行うこと。
- (6) 自己免疫性溶血性貧血: 致命的な自己免疫性溶血性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、輸血(放射線

- 照射血)、副腎皮質ホルモン剤の投与など、適切な処置を行うこと。
- (7) 消化管出血: 消化管出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (8) 出血性膀胱炎: 出血性膀胱炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血尿が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (9) 重篤な皮膚障害: 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (10) 心不全: 心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【その他の副作用】

頻度 種類	5 %以上	0.1-5 %未満	頻度不明
呼吸器	-	咳、喘鳴、呼吸障害、 呼吸困難、低酸素(症)	-
消化器	悪心、嘔吐	便秘、口唇疱疹	食欲不振、下痢、口内炎
精神神経系	脱力感	下肢知覚異常、 手指感覚異常	視力障害、視神経炎、 視神経障害、下垂手
循環器	-	不整脈、脈拍数増加	浮腫
代謝異常	-	-	代謝性アシドーシス、 酵素素変化
肝臓	LDH 上昇、AST(GOT)上 昇、ALT(GPT)上昇、 総ビリルビン上昇	黄疸、ALP 上昇、 γ-GTP 上昇、 血清総蛋白減少、 血清アルブミン低下	-
皮膚	-	皮膚掻痒感	発疹
腎臓	BUN 上昇、蛋白尿	クレアチニン上昇	高尿酸血症、 高リン酸血症、 低カルシウム血症、 高カリウム血症
泌尿器	-	-	尿中結晶
その他	発熱、疲労	疼痛、水痘、体重減少	悪寒、倦怠感、腰痛

3.1.3. 投与に際しての注意事項(詳細は最新の添付文書を熟読の上、投与を行うこと。)

【禁忌】

- (1) 重篤な腎障害のある患者(クレアチニン・クリアランス<24 時間蓄尿により測定>が 30mL/分未満の患者)
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
- (3) ペントスタチンを投与中の患者
- (4) 本剤により溶血性貧血を起こしたことがある患者
- (5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【併用禁忌】

ペントスタチン: 致命的な肺毒性が発現することがある。

【慎重投与】

- (1) 腎機能が低下している患者(クレアチニン・クリアランスが 30-70 mL/分):副作用が強くあらわれるおそれがある。
- (2) 感染症を合併している患者:骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。
- (3) 肝障害のある患者:症状を悪化させるおそれがある。

【過量投与時の徴候、症状】

外国の急性白血病を対象とした臨床試験で、過量投与により、失明、昏睡などの重篤な精神神経障害の発現が報告されている。

3.2. ブスルファン(移植前処置)

3.2.1. 薬剤の特徴

ブスルファン[化学名:tetramethylene bis(methanesulfonate)]は、DNA 合成及び細胞分裂を阻害するアルキルスルホネート系に属するアルキル化剤であり、水にほとんど溶けない白色の結晶性粉末である。

ブスルフェクスは、ブスルファンの注射用製剤であり、体循環血中へ直接投与できることから、血中濃度の変動を小さくすることが可能であり、生着率の向上、再発リスク及び VOD 等の有害事象の低減が期待されている。

ブスルフェクスは 1 アンプル 10mL にブスルファンとして 60 mg 含有する無色澄明な液であり、添加物としてポリエチレングリコール 400 6.67 mL 及び N,N-ジメチルアセトアミド 3.33mL を含有する。

3.2.2. 主な有害事象

- 1) 静脈閉塞性肝疾患(7.5%):静脈閉塞性肝疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 感染症及び出血等:本剤投与後は重度の骨髄抑制状態となり、その結果感染症(22.5%)及び出血(頻度不明)等を引き起こし、致命的となることがあるので、本剤の投与後は患者の状態を十分に把握して適切な処置を行うこと。
- 3) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明):ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 痙攣(頻度不明):ブスルファンは髄液移行性が高く、あらかじめ抗痙攣薬が投与されていない場合は 10%以上の患者で痙攣が起こるとの報告がある。
国内及び海外臨床試験(成人)ではあらかじめフェニトインが投与され、132 例中 1 例に痙攣が発現した。
海外臨床試験(小児)では、あらかじめベンゾジアゼピン系の抗痙攣薬が投与され、55 例中 2 例に痙攣が発現した。
- 5) 肺出血・喀血、間質性肺炎、呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群(5%未満):肺出血・喀血、間質性肺炎、呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 心筋症(頻度不明):心筋症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 胃腸障害:口内炎・舌炎(84.0%)、嘔吐(71.1%)、悪心(68.4%)、食欲不振(56.1%)、下痢・軟便(54.5%)が高頻度にあられるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

3.2.3. 使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝機能障害のある患者
- (2) 腎機能障害のある患者〔腎機能障害が増悪するおそれがある〕
- (3) 心機能障害のある患者〔心機能障害が増悪するおそれがある〕
- (4) 肺障害のある患者〔肺障害が増悪するおそれがある〕
- (5) 感染症を合併している患者〔感染症が増悪し致命的となることがある〕
- (6) 高齢者

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、患者の状態及び臓器機能（心、肺、肝、腎等）を十分検討し、造血幹細胞移植を実施可能と判断される患者にのみ投与し、以下の事項について特に注意すること。
 - 1) 本剤の投与中は心電図、血圧及び尿量等のモニターを行うこと。また、投与後は定期的に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）及び尿量のモニター等を行うこと。
 - 2) 本剤の投与後は患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、抗菌剤投与等の感染症対策を行い、適切な無菌管理を行うこと。
 - 3) 本剤の投与後は輸血及び造血因子の投与等、適切な支持療法を行うこと。
- (2) 本剤の投与により痙攣を起こす可能性があるため、あらかじめ抗痙攣薬の使用を考慮するなどの、適切な措置を講ずること。
- (3) 本剤を使用する場合には、静脈閉塞性肝疾患の発現に注意すること。静脈閉塞性肝疾患の症状としてあらわれる体重増加、肝腫大又は肝の圧痛、腹水、黄疸等に注意すること

3.2.4. 併用禁忌

■ 禁 忌（次の患者には投与しないこと）

1. 重症感染症を合併している患者〔感染症が増悪し致命的となることがある〕
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

〔併用注意〕（併用に注意すること）

イトラコナゾール：本剤の血漿中濃度が上昇し、本剤の作用が増強することがある。

メトロニダゾール：本剤の血漿中濃度が上昇し、本剤の作用が増強することがある。

(1) 用法及び用量

成人には、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ブスルファンとして 1 回 0.8 mg/kg を生理食塩液又は 5%ブドウ糖液に混和・調製して、2 時間かけて点滴静注する。

本剤は 6 時間毎に 1 日 4 回、4 日間投与する。なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。

小児には、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ブスルファンとして以下の体重別の投与量を、生理食塩液又は 5%ブドウ糖液に混和・調製して、2 時間かけて点滴静注する。

本剤は 6 時間毎に 1 日 4 回、4 日間投与する。なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。

実体重	本剤投与量〔mg/kg〕
9kg 未満	1.0
9kg 以上 16kg 未満	1.2
16kg 以上 23kg 以下	1.1
23kg 超 34kg 以下	0.95
34kg 超	0.8

(2) 用法及び用量に関する使用上の注意

- 1) シクロホスファミドあるいはメルファランとの併用以外での、有効性及び安全性は確立されていない。
- 2) 肥満患者 (BMI が 25 以上) では投与量が過多にならないように、標準体重から換算した投与量を考慮すること。
- 3) 薬液が血管外に漏れると組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈より投与すること。

(3) 注射液の調製法及び投与法

本剤を 10 倍量の生理食塩液又は 5%ブドウ糖液に添加し、十分に混和して使用すること。

なお、本剤は室温 (約 25℃) で用時調製し、希釈後に混濁又は結晶が認められる場合には使用しないこと。

希釈後は、安定性が低下するので、室温においては希釈調製から 8 時間以内に投与を終了すること。

投与に際しては、中心静脈カテーテルを留置して投与すること。また、他の注射剤との配合又は混注は行わないこと。

3.3. 抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン

本薬剤は今回の臨床試験においての対象疾患に対して、造血幹細胞移植の前処置としての保険適応は得られていない。

本研究に対しては日本臓器製薬株式会社から、抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン (ゼットブリン注、ATG) が無償供与される。ATG は国立がんセンター中央病院で保管・管理し、登録症例ごとに共同研究施設へ提供される。

3.3.1. 薬剤の特徴

抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン 1 バイアル (5ml) 中 100 mg を含む。本剤は急性リンパ芽球性白血病患者由来の培養ヒトTリンパ芽球 (Jurkat 細胞株) により免疫された、ウサギ血清から分離精製したポリクローナル抗体で、ウサギ IgG に属するタンパクである。生理食塩液 500ml で希釈し、12 時間かけて点滴静注する。本邦では再生不良性貧血の治療剤として 1995 年 9 月に承認された。

3.3.2 主な有害事象

主な副作用は、発熱および悪寒、頭痛、胸痛・胸内苦悶などのインフルエンザ様症状で、重大な副作用としては、アナフィラキシーショック等を起こすことがある。また、類薬で急性腎不全を発症したことが報告されている。その他、徐脈、発疹、膨疹、顔面紅潮、関節痛、筋肉痛、血清病等がある。いずれも副腎皮質ホルモン剤等の併用で軽減される。

3.3.3 使用上の注意

本剤には、血小板や赤血球に対する抗体が含まれているため、同時に投与することより過剰反応を起こす恐れがあるので、また、同じく他の血漿タンパク質製剤 (ガンマグロブリン製剤等) 中のタンパク質に対しても、同時に投与することにより過剰反応を起こす恐れがあるので、血液製剤との混注は避ける。血小板減少による出血症状を改善するため、血小板製剤の輸注を行う際には、原則として本剤投与開始前に血小板製剤の予防投与が推奨されている。万一、投与中に出血が認められた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、血小板の投与を開始する。血小板の投与が終了し、出血や紫斑等の臨床症状が改善されたことを確認してから、本剤の投与を再開する。本剤はタンパク質製剤であり、配合変化を起こす恐れがあるため、本剤の溶解液としては、生理食塩液以外使用しない。特に脂質製剤との同時投与は避ける。なお、造血幹細胞移植時に使用される薬剤 (抗癌剤、免疫抑制剤等) との相互作用の報告はない。

3.3.4 併用禁忌

本剤投与後、弱毒生ワクチン（おたふくかぜ、麻疹、風疹、およびこれらの混合ワクチン等）を接種する場合には、おたふくかぜ、麻疹、風疹等を発病する恐れがあるので禁忌となる。

3.4 タクロリムス（急性GVHD予防）

3.4.1 薬剤の特徴

タクロリムス（TAC）（プログラフ® 注射液 5mg、カプセル（0.5mg、1mg、5mg）、顆粒（0.2mg、1mg）の作用機序は、直接的な細胞障害性によるものではなく、リンパ球に対し、特異的かつ可逆的に作用し、強力な免疫抑制作用を示す。また本薬剤は T 細胞において FK506 結合蛋白（FKBP-12）と複合体を形成し、T 細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たしているカルシニューリンに結合し、カルシニューリンの活性化を阻害する(17)。

成 分：タクロリムス水和物

(-)-(1R,9S,12S,13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R)-17-Allyl-1,14-dihydroxy-12-[(E)-2-[(1R,3R,4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxo-4-azatricyclo[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-ene-2,3,10,16-tetrone hydrate(1)

プログラフ® 注射液 5mg

含 量：1 バイアル中にタクロリムス水和物 5.1 mg（タクロリムス 5 mg）を含有

剤 型：バイアル（凍結乾燥製剤）

保存条件：室温保存、遮光

2) プログラフ® カプセル 0.5mg、1mg、5mg

含 量：1 カプセル中にタクロリムス水和物 0.51mg（タクロリムス 0.5mg）を含有

1 カプセル中にタクロリムス水和物 1.02mg（タクロリムス 1mg）を含有

1 カプセル中にタクロリムス水和物 5.1 mg（タクロリムス 5 mg）を含有

剤 型：硬カプセル剤

保存条件：湿気を避けて室温保存

3) プログラフ® 顆粒 0.2mg、1mg

含 量：1 包（0.1g）中にタクロリムス水和物 0.204mg（タクロリムス 0.2mg）

1 包（0.5g）中にタクロリムス水和物 1.02mg（タクロリムス 1mg）

剤 型：顆粒

保存条件：湿気を避けて室温保存

3.4.2 予想される副作用

【重大な副作用】

- (1) ショック：添加物であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油によるショック（頻度不明）の発現が報告されているので、観察を十分に行い、血圧降下、胸内苦悶、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) 急性腎不全、ネフローゼ症候群：急性腎不全、ネフローゼ症候群（各 5 %未満）があらわれることがあるので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニン・クリアランス、尿蛋白等）を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- (3) 心不全、不整脈、狭心症、心膜液貯留、心筋障害：心筋障害（ST-T 変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等）（5-15 %未満）、また心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、狭心症、心膜液貯留（各 5 %未満）があらわれることがあるので、使用に

際しては心電図、心エコー、胸部 X 線検査を行うなど、患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

- (4) 中枢神経系障害：全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、皮質盲、片麻痺等の脳症の徴候(5 %未満)を呈することがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査や CT、MRI による画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- (5) 脳血管障害：脳梗塞、脳出血等の脳血管障害(5 %未満)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査や CT、MRI による画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- (6) 血栓性微小血管障害：溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑等の血栓性微小血管障害(5 %未満)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- (7) 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病：汎血球減少症、血小板減少性紫斑病(各 5 %未満)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- (8) イレウス：イレウス(5 %未満)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- (9) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)：皮膚粘膜眼症候群(5 %未満)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置をおこなうこと。
- (10) 呼吸困難：呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群(各 5 %未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- (11) 感染症：細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症(15 %以上)が発現又は増悪することがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。
- (12) リンパ腫等の悪性腫瘍：Epstein-Barr ウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫(5 %未満)(初期症状：発熱、リンパ節腫大等)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に 2 歳未満の乳幼児例又は、抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- (13) 膀胱炎：膀胱炎(5 %未満)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

【その他の副作用】

種類 \ 頻度	15 %以上	5-15 %未満	5 %未満
腎臓	腎障害(BUN 上昇、 クレアチニン上昇、 クレアチニン・クリアランス低下、尿蛋白)	-	尿量減少、多尿、頻尿、 残尿感、血尿
代謝異常	高血糖、尿糖、 高カリウム血症	高尿酸血症、 高トリグリセライド血症	アシドーシス、 高コレステロール血症、 高リン酸血症、 低リン酸血症、 高クロール血症、 高カルシウム血症、 低カルシウム血症、 低マグネシウム血症、 低蛋白血症、 低ナトリウム血症、 低カリウム血症
循環器	-	血圧上昇	浮腫、血圧低下、徐脈、 頻脈、動悸、心電図異常
精神神経系	-	振戦、頭痛	眼振、外転神経麻痺、 めまい、四肢硬直、 運動失調、しびれ、 感覚異常、不眠、傾眠、 意識混濁、失見当識、 うつ病、せん妄、興奮、 幻覚、不安
消化器	-	悪心、嘔吐、腹部膨満感	腸管運動障害、食欲不振、 下痢、腹痛、胃潰瘍、 十二指腸潰瘍、下血、 大腸炎、口内炎
脾臓	-	-	アミラーゼ上昇
肝臓	-	-	黄疸、AST(GOT)上昇、 ALT(GPT)上昇、 Al-P 上昇、LDH 上昇、 γ-GTP 上昇
血液	-	-	貧血、血小板増多、 血小板減少、 白血球増加、 白血球減少、 リンパ球減少
皮膚	-	-	発疹、紅斑、そう痒、 脱毛
その他	-	ほてり	胸水、腹水、喘息、 咽喉頭異和感、発熱、 発赤、全身倦怠感、 筋肉痛、関節痛、眼痛、 多汗、体重減少、 味覚異常、月経過多

3.4.3. 投与に際しての注意事項(詳細は最新の添付文書を熟読の上、投与を行うこと。)

【禁忌】

- (1)本剤の成分(ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含む)に対し過敏症の既往歴のある患者。
- (2)シクロスポリン投与中患者。
- (3)カリウム保持性利尿剤投与中の患者。
- (4)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人。

【併用禁忌】

- (1)生ワクチン:免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。
- (2)シクロスポリン:本剤とシクロスポリンは薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗し、シクロスポリンの代謝が阻害される。なお、シクロスポリンより本剤に切り換える場合は、シクロスポリンの最終投与から 24 時間以上経過後に本剤の投与を開始することが望ましい。
- (3)カリウム保持性利尿剤:本剤とカリウム保持性利尿剤の副作用が相互に増強される。

【慎重投与】

- (1)本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を持つ患者。
- (2)薬剤過敏症の既往歴のある患者。
- (3)肝機能障害のある患者:薬物代謝が低下し、本剤血中濃度が上昇する可能性がある。

【過量投与時の徴候、症状及び処置】

過量投与により、BUN 上昇、クレアチニン上昇、悪心、手振戦、肝酵素上昇等が報告されている。脂溶性が高く蛋白結合も高いため、血液透析は有用ではない。必要に応じ、支持療法、対症療法を行う。

3.5. メソトレキセート(急性GVHD予防)

3.5.1. 薬剤の特徴

メソトレキセート(MTX)は、葉酸を核酸合成に必要な活性型葉酸に還元させる酵素 dihydrofolate reductase(DHFR)の働きを阻止し、チミジン酸合成およびプリン合成系を阻害して、細胞増殖を抑制する。

3.5.2. 主な有害事象

本薬剤の含む CMF 療法(シクロホスファミドおよびフルオロウラシルとの併用療法)において、副作用集計対象となった 62 例中、49 例(79.0%)に副作用が認められた。その主なものは嘔気・嘔吐(67.7%)、食欲不振(58.1%)、脱毛(35.5%)、口内炎(17.7%)等であった。臨床検査値異常は 61 例中、56 例(91.8%)に認められた。その主なものは白血球減少(88.5%)、貧血(37.7%)、ALT(GPT)上昇(37.7%)、AST(GOT)上昇(36.1%)等であった。

本薬剤の重大な副作用として、ショック・アナフィラキシー様症状、骨髄抑制、重篤な肝障害、重篤な腎障害、間質性肺炎、肺線維症、重篤な皮膚障害、重篤な腸炎、膵炎、骨粗鬆症、痙攣、片麻痺、失語、脳症、痴呆、麻痺、ギランバレー症候群、昏睡などがあらわれる場合があるので、異常が認められた場合には投与を中止するなどして適切な処置を行う。

3.5.3 併用禁忌

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者、肝障害、腎障害、胸水、腹水等のある患者。

4. 本試験で用いる規準・定義

4.1. 疾患分類規準

4.1.1. 造血器悪性腫瘍

急性・慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫などの診断および病型分類は、新 WHO 分類(26)に基づく。

4.2. 臨床病期および重症度の規準

4.2.1. 慢性骨髄性白血病

新 WHO 分類の定義に従う(26)。

4.2.2. 悪性リンパ腫

病期分類には、Ann Arbor 分類 Cotswold 修正案を用いる(27)。

4.3. 用語

4.3.1. 生着・一次性および二次性生着不全

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 $500/\mu\text{l}$ 以上を確認できた状態」と定義し、生着日は確認の検査ができた初日とする。

移植後 G-CSF 開始後 2～3 日以内に患者の残存白血球の上昇と考えられる、一過性の白血球上昇を認めることがあるが、これは造血回復の評価、および生着の判定には用いない。好中球が常に $500/\mu\text{l}$ 以上の場合には、生着の評価は不能とする。

また、移植後 day 28 までに 3 ポイント連続して好中球数 $500/\mu\text{l}$ 以上を確認できなかった場合を、「一次性生着不全」と定義する。

一旦「生着」が確認された後、原病の増悪を除く何らかの理由によって、好中球が 3 ポイント連続して再度 $500/\mu\text{l}$ 以下となった場合を、「二次性生着不全」と定義する。

4.3.2. キメラ

移植後の末梢血検体を各分画に分け、STR 法にて検定する。下記のキメリズムの判定には、移植後の末梢血検体を用いた T 細胞(CD3陽性細胞)分画で評価する。リンパ球数が非常に少ない時期においても、採血量を増やす(30ml 以上)など、可能な限り T 細胞分画でキメリズムの評価を行う。それでも T 細胞分画での判定が困難な場合は、末梢血単核球分画での評価と明記して報告する。

(1) 完全キメラ

ドナー由来の細胞が 90%以上である。

(2) 混合キメラ

ドナー由来の細胞が 5%以上 90%未満である。

(3) 生着不全

ドナー由来の細胞が 5%未満である。

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

GVHD の診断は、臨床症状およ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 は付表 2、慢性 GVHD の scaling は付表 4 を参照する。なお、急性 GVHD は、移植後 100 日以内に発症する古典的急性 GVHD に加えて、100 日以降に発症するが、臨床症状が古典的急性 GVHD と同様である非典型的急性 GVHD も含めることとする (28)。

また、生着前・生着時に認める hyperacute GVHD、engraftment syndrome も定義を満たしていれば、急性 GVHD として評価する。慢性 GVHD に関しても同様で、発症時期は規定せず、臨床症状によって付表 4 に基づき評価を行う。

4.3.4. 急性白血病の寛解および再発(29)

- (1) 以下の全てを満たす状態を急性白血病の**完全寛解状態**と定義する。
 - (a) 骨髓細胞中の芽球が 5%未満であり、末梢血中には芽球を認めない。
 - (b) 骨髓が低形成ではない(生検あるいは clot section における細胞成分 20%以上を目安に)。
 - (c) 末梢血好中球が $1500/\mu\text{l}$ 以上、血小板が $100,000/\mu\text{l}$ 以上に回復している。(d) 髓外病変がない。
 - (e) 1から4の状態を4週間以上維持している。
- (2) **血液学的再発**
完全寛解状態から、上記(a)あるいは(d)の基準を満たさない状態になったとき、血液学的再発と診断する。
- (3) **細胞遺伝学的再発**
白血病細胞が染色体 G 分染検査で検出できる染色体異常を有する場合に限り、その染色体異常の消失を伴う完全寛解状態から、染色体異常の再出現を認めたとき、細胞遺伝学的再発と診断する。
- (4) **分子生物学的再発**
白血病細胞が RT-PCR 検査で検出できる染色体異常を有する場合に限り、その異常 mRNA の消失を伴う完全寛解状態から、異常 mRNA の再出現を認めたとき、分子生物学的再発と診断する。

4.3.5. 慢性骨髓性白血病の再発

- (1) **血液学的再発**
再発以外の理由(感染症など)によって説明することのできない以下の症状の出現を、一つでも持続して(1ヶ月以上)認めた場合、その開始日をもって血液学的再発と見なす。
 1. 脾腫。
 2. 白血球増多($>10,000/\mu\text{l}$)。
 3. 末梢血に、骨髓球あるいはそれよりも幼弱な細胞が、5%以上出現する。
 4. 好塩基球が 5%以上出現する。
 5. 血小板増多($>500,000/\mu\text{l}$)。
 6. 髓外腫瘍の形成。
- (2) **細胞遺伝学的再発**
移植前に染色体 G 分染検査で、Ph1 染色体を検出できた場合に限り、その Ph1 染色体の消失を伴う完全寛解状態から、Ph1 染色体の再出現を認めたとき、細胞遺伝学的再発と診断する。
- (3) **分子生物学的再発**
移植前に RT-PCR 検査で、bcr/abl mRNA を検出できた場合に限り、その異常 mRNA の消失を伴う完全寛解状態から、異常 mRNA の再出現を認めたとき、分子生物学的再発と診断する。

4.3.6. 骨髄異形成症候群の寛解および再発(30)

(1) 以下の全てを満たす状態を完全寛解状態と定義する。

(a) 骨髄細胞中の芽球が 5%未満、全細胞系統で正常成熟、異形性なし。

(b) 末梢血中に芽球なし。

(c) 末梢血好中球が $1500 / \mu\text{l}$ 以上、血小板が $100,000 / \mu\text{l}$ 以上、ヘモグロビンが 11g/dl 以上に回復、これが 2 ヶ月以上持続。

(2) 血液学的再発

再発以外の理由(感染症など)によって説明することのできない以下の症状の出現を、一つでも持続して(1 ヶ月以上)認めた場合、その開始日をもって血液学的再発と見なす。

(a) 白血球減少($<2000 / \mu\text{l}$)。

(b) 貧血($\text{Hb} < 8 \text{ g/dl}$)。

(c) 血小板減少($<50,000 / \mu\text{l}$)。

(d) 骨髄に 5%以上の芽球を認める。再発時の対応は施設の方針に従うものとする。

(3) 細胞遺伝学的再発

白血球細胞が染色体 G 分染検査で検出できる染色体異常を有する場合に限り、その染色体異常の消失を伴う完全寛解状態から、染色体異常の再出現を認めたとき、細胞遺伝学的再発と診断する。再発時の対応は施設の方針に従うものとする。

(4) 分子生物学的再発

白血球細胞が RT-PCR 検査で検出できる染色体異常を有する場合に限り、その異常 mRNA の消失を伴う完全寛解状態から、異常 mRNA の再出現を認めたとき、分子生物学的再発と診断する。再発時の対応は施設の方針に従うものとする。

4.3.7. 悪性リンパ腫の効果判定基準(31)

(1) 以下の全てを満たす状態を完全寛解(CR)と定義する。

1. 画像上病変が検出できない状態。かつ治療前にリンパ腫に関連した症状を認めていた場合には、その症状が完全に消失した状態。

2-a. FDG-avid のリンパ腫(一般的には DLBCL, HL, FL, MCL)の場合

治療前の PET が撮影されていない場合であっても、PET で陰性であれば、CT にて残存病変が認められても完全寛解とする。

2-b. FDG-avid か不明なリンパ腫の場合

治療前の PET が撮影されていない、または PET が陰性であった場合には、CT において治療前に横径 1.5 cm を超える病変は 1.5 cm 以下への縮小を認めることとする。治療前の病変が、長径 1.1 から 1.5 cm で、短径 1.0 cm 以上の場合には、短径にて 1.0 cm 以下への縮小を認めることとする。

3. 脾臓・肝臓

治療前に身体所見上もしくは CT にて腫大を認めていた場合には、治療後身体所見では触知しない状態であり、CT でも腫大を認めないこととする。また、リンパ腫に関連した結節は消失していることとする。

4. 骨髄

治療前にリンパ腫の浸潤を認めていた場合には、骨髄生検にて病変の消失を確認する。骨髄生検の検体が不十分などの問題点があれば、免疫染色を行うこととする。

(2) 以下の全てを満たす状態を CRu と定義する。

CR の基準を満たさないが、PR よりも治療効果を得られている場合とする。

- (3) 以下の全てを満たす状態を PR と定義する。
1. 最大のものから6個までの長径と短径の積の和 (sum of the product of the diameter: SPD)が 50%以上の減少をしているものとする。病変としては、少なくとも2つの直行する方向にて測定が可能であること、部位としては離れたものを用いること、縦隔もしくは後腹膜の病変を有する場合にはその病変を含めることとする。
 2. 1で評価した以外の病変(リンパ節、肝臓、脾臓)で増悪がないこと。
 3. 脾臓もしくは肝臓の結節は、SPD が 50%以上の減少をしているものとする。結節が単独である場合には、最も長い直行する径で評価する。
 4. 脾臓、肝臓の結節を除いて、その他の臓器への浸潤が存在しないこととする。
 5. 骨髄浸潤の有無は問わない。
 6. 新規病変を認めない。
 7. FDG-avid のリンパ腫の場合には、少なくとも以前病変を認めた部位に 1ヶ所は陽性であることとする。
 8. FDG-avid であるか不明な場合には、CT にて判定する。
- (4) 以下の全てを満たす状態を SD と定義する。
1. CR, CRu, PR の基準を満たさず、さらに PD の基準も満たさない場合とする。
 2. FDG-avid のリンパ腫の場合には、元々の病変が陽性であり、新規病変がないこととする。
 3. FDG-avid か不明のリンパ腫の場合には CT で判定する。
- (5) 以下の全てを満たす状態を PD と定義する。
1. 治療後に 1.5cm 以上の径を有する新規病変が認められることとする。その他の病変への治療効果には関わらない。FDG の取り込みが増加した場合には、その他の画像検査にて増大が確認することを要する。
 2. SPD において最小値より 50%以上の増大を認めた場合、もしくは単独の病変の 50%以上の増大、もしくは脾臓・肝臓などの病変の増大とする。リンパ節病変で 1.0cm 以下の場合には 50%以上の増大で、1.5 × 1.5cm もしくは長径で 1.5cm 以上となることを要する。
 3. 短径が 1cm 以上のリンパ節が最大径で 50%以上の増大が確認される。

5. 患者およびドナーの選択規準

5.1. 患者選択規準

本研究では、他の治療では治癒や長期生存を期待できないような造血器疾患を有し、年齢制限(50歳以上)や臓器機能障害、大量化学(放射線)療法の既往があるために、通常の骨髄破壊的同種造血幹細胞移植の適応にならない16歳以上65歳以下の患者を対象とする。

血清学検査において、HLA-A, B, DR抗原完全適合または1抗原不適合の血縁者ドナーが存在しないか、あるいは存在するがドナーに不適格であると判断された患者で、日本骨髄移植推進財団に登録して、血清型A, B, DR抗原適合(6/6適合)もしくはDR1抗原不適合(5/6適合)ドナーを有し、HLA-A, B, C, DRB1座のアリルタイピングの結果、不適合が2座以内である場合に限り、当研究の対象となる。

5.1.1. 患者適格規準

(1) 造血器疾患

他の治療では治癒や長期生存が期待できない、通常同種造血幹細胞移植の適応となる造血器疾患。対象疾患は下記の通りである。

(a) 急性骨髄性白血病

1. ハイリスクの第1寛解期(1)。

2. 第2以上の寛解期。

3. 再発期または初回寛解導入不能

* 再発及び非寛解例では、登録前一ヶ月間に化学療法を施行せずに病勢の進行を認めない症例に限る。

(b) 骨髄異形成症候群

1. IPSS intermediate-2 以上の予後不良群。

2. 週10単位以上の血小板輸血もしくは週2単位以上の赤血球輸血を要する。

* ただし、通常の寛解導入療法を施行されたことのない症例は除く。

(c) 慢性骨髄性白血病

1. 第2以降の慢性期(付加的染色体異常以外の異常を認めない、移行期の症例も含む)。

2. 第1慢性期であるが、gleevec failure の症例。

* ただし、通常の寛解導入療法を施行されたことのない症例は除く。

(d) 悪性リンパ腫

1. Indolent lymphoma (慢性リンパ性白血病も含む)

第1再発・再燃期以降であり、前化学療法に対しての感受性は問わない。

* ただし、臨床経過よりtransformationが疑われる症例はAggressive lymphomaに準ずる。

2. Aggressive lymphoma 及びホジキンリンパ腫

第1再発期以降であり、前化学療法により部分奏功以上の反応を有する。

(2) 血清型HLA完全適合(6/6適合)もしくは1抗原不適合(5/6適合)血縁ドナーを有さない。

(3) 5.2. に規定したHLAアリル完全適合(8/8適合)からアリル二座不適合(6/8適合)までの非血縁ドナーを有する。

(4) 移植時年齢:16歳以上、65歳以下。

(5) ECOG performance status score 0 あるいは1。(付表1)

- (6) 骨髄破壊的移植が適応とならない要件を満たす。
 以下の(A)年齢、(B)臓器機能障害、(C)大量化学(放射線)療法歴、のうち、少なくともいずれか一つの条件を満たす。
 (A)登録時の年齢が50歳以上。
 ただし、上記(B)または(C)のみの理由により適応となる場合は、年齢16歳以上、49歳以下でも登録可能である。
 (B)以下の登録前28日以内(動脈血酸素濃度は7日以内)の検査値で(a)から(d)に規定される臓器機能障害を一項目以上満たす。
 (a) 心:心エコーにて、安静時のejection fractionが40~50%。
 (b) 肺:%VCが30~40%, FEV1.0%が40~50%, 酸素非投与下で動脈血液中酸素濃度が60~80 mmHg (SaO₂(SpO₂) 90~95%)の何れか。
 (c) 腎:血清クレアチニン値が1.5~2.0 mg/dl。
 (d) 肝:総ビリルビン値が1.5~2.0 mg/dl、またはALT(GPT)値が施設正常値上限の2~3倍の範囲。
 (C)大量化学(放射線)療法歴:同種移植症例は除く。自家移植症例は移植後6ヶ月以内の症例は除く。
 (7) 症例登録前に本研究への参加同意を本人より文書で得られている者。
 (8) 少なくとも3ヶ月以上生存が可能と予測される症例

5.1.2. 患者除外規準

- (1) 臓器機能による除外
 下記(a)~(d)の何れかに該当する症例
 (a) 心:心エコーにて、安静時の ejection fraction が 40%未満。
 (b) 肺:%VC が 30%未満、FEV1.0%が 40%未満、酸素非投与下で動脈血酸素濃度が 50 mmHg 未満 (SaO₂(SpO₂)90%未満)。
 (c) 腎:血清クレアチニン値が 2.0 mg/dl を超える。
 (d) 肝:総ビリルビン値が 2.0 mg/dl を超える、または ALT(GPT)値が施設正常値上限の3倍を超える。または慢性活動性肝炎や肝硬変を有する。
 (2) コントロール不良の高血圧を合併。
 (3) HIV 抗体が陽性。
 (4) コントロール不良な活動性の感染症を有する。
 (5) コントロール不良な中枢神経浸潤病変を有する。
 (6) 妊娠中・妊娠中の可能性がある・授乳中の女性。
 (7) 精神病または精神症状を合併しており、試験への参加が困難と判断される。
 (8) 移植前処置に用いる薬剤、もしくは急性GVHD予防に用いる薬剤に対して、過敏症の既往を有する患者。
 (9) その他、担当医が試験への参加を不適当と判断した患者。

5.2. ドナー選択規準

本研究においては、非血縁ドナーからの骨髄移植となるため、ドナー適格基準は、骨髄移植推進財団の定める基準に従う。具体的には HLA の基準については、血清型タイピングにて HLA-A, B, DR 抗原適合(6/6 適合)もしくは DR1抗原不適合(5/6 適合)ドナーを有し、かつ HLA-A, B, C, DRB1のアリルタイピングにおいて、不適合が2座以内(8/8 適合、7/8 適合、または 6/8 適合)であることが条件となる。アリルタイピングの場合、不適合となる Locus は問わない。

6. 登録

6.1. 登録の手順

研究事務局への登録は本登録のみとする。仮登録は行わないが、患者を骨髄バンクに登録後、ドナー検索の開始時およびドナーの最終同意取得前に、各施設は事前に研究事務局または研究代表医師まで連絡をし、本研究が継続中であることを確認することが推奨される。

担当医師は骨髄バンクドナーの最終同意を得、移植日程が決まった後、対象患者が適格基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを再確認した上で、患者登録票に必要な事項を全て記入し研究事務局に FAX 送信する。

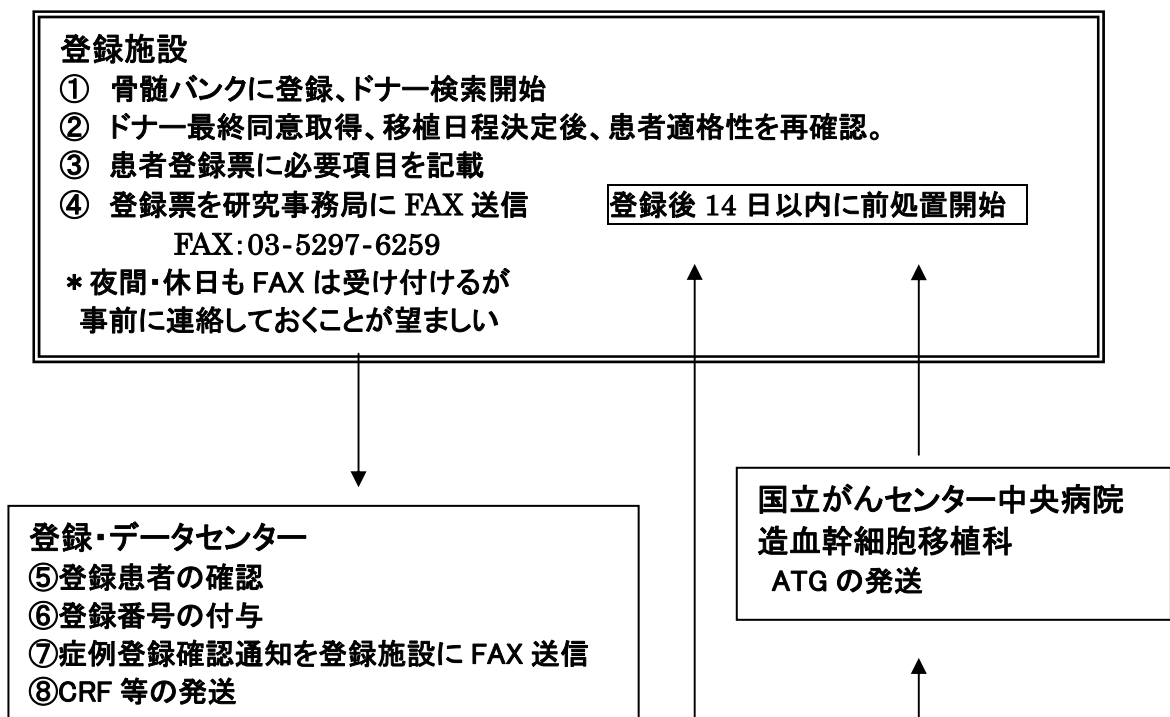
連絡先、受付時間などを以下に示す。

患者登録の連絡先と受け付け時間

NPO 日本臨床研究支援ユニット、担当: 栗原 雅明
〒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
E-mail: kuri@crsu.org
受付時間: 月曜～金曜(祝日は除く)、9 時～17 時

患者・ドナー選択規準に関する問い合わせ先

福田 隆浩
国立がんセンター中央病院・幹細胞移植科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL: 03-3542-2511 内線: 7393
FAX: 03-3542-3815
E-mail: tafukuda@ncc.go.jp



6.1.1. 登録に際しての注意事項

プロトコール治療開始後の登録は、例外なく許容されない。登録は FAX のみとし、電話での登録は受け付けない。夜間・休日でも FAX は受け付けるが、事前に連絡しておくことが望ましい。

研究事務局で適格性が確認された後に、登録番号が発行され、「登録確認通知」が FAX にて施設研究責任医師、または担当医に送付されるので保管すること。

一度登録された患者は、登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号)を採用する。

誤登録・重複登録が判明した際には、速やかに研究事務局に連絡すること。

体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、必ず登録時に登録票に記入すること。

7. 治療計画と治療変更規準

7.1. プロトコール治療

本研究におけるプロトコール治療とは、『フルダラビン・ブスルフェクス・抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリンを用いた前処置による同種造血幹細胞移植、およびタクロリムス、メソトレキセートによる急性GVHD予防』と定義する。プロトコール治療は①移植前処置(7.1.1.)、②幹細胞の輸注(7.1.2.)、③急性GVHD予防(7.1.3.)、④生着までのG-CSF投与(7.1.4.)よりなる。Day 100生存をもってプロトコール治療完了と定義する。原則として移植前処置から移植片の生着までは入院とする。その後は患者の全身状態により外来治療も許容する。

7.1.1. 移植前処置

前処置療法

		day-8	day-7	day-6	day-5	day-4	day-3	day-2	day-1	day0
フルダラビン	30 mg/m ² /day	↓	↓	↓	↓	↓	↓			
ブスルフェクス	3.2 mg/kg/day			↓	↓					
抗ヒトTリンパ球 ウサギ免疫グロブリン	5 mg/kg/day							↓		
幹細胞移植										↓

前処置療法開始時の体重変動については、登録時の体重に比して±5kg以内の場合は投与量の補正は行わない。開始時に±5kgを超える体重変動が見られた場合は、投与量を再度決定する。前処置療法開始後の薬剤投与量の変更は原則として行わない。

薬剤の投与量は、登録時の体重または身長・体重から推測される体表面積に従って計算する。

実体重が標準体重([身長(cm)-100]×0.9)よりも大きい場合は、Adjusted ideal body weight (標準体重+[実体重-標準体重]/3)を用いる。

(1)フルダラビン

フルダラビンは30 mg/m²/dayを、day -8 から day -3 までの6日間投与する。生理食塩水100mlに溶解し、30分かけて点滴静注する。

(2)ブスルフェクス

ブスルフェクス 3.2 mg/kg/day の4分割投与を day -6 と day -5 の2日間投与する。原則として投与時間は10時、16時、22時、翌朝4時とするが、6時間間隔であれば施設により変更は可とする。ブスルフェクスは10倍量の生理食塩水に希釈し、2時間かけて中心静脈より投与を行う。

大量のブスルファンは自由に脳脊髄液に移行し痙攣発作が出現することがある。このため、ブスルファン投与開始48時間前から投与終了48時間後まで、バルプロ酸ナトリウム(デパケン)600 mg/日、分3、あるいは、フェニトイン(アレビアチン)300 mg/日、分3を内服投与する。

(3)抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン

抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリンの投与量は5 mg/kg/dayを day -2 に生理食塩水500mlに溶解し12時間かけて点滴投与する。Infusion reactionを抑える為に、ソル・メドロール2 mg/kg/dayを4分割(6時間間隔)で抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン投与前より開始する。

(4) 薬剤投与量設定の根拠

既存のミニ移植の報告では、移植前治療としてフルダラビンをを用いる場合、 $25\sim 30\text{ mg/m}^2/\text{day} \times 5\sim 6$ という投与法が多い(9-11,13,32-35)。今回用いる前処置薬剤の投与量は、これまで国立がんセンター中央病院などで行ってきたフルダラビンをを用いた HLA 適合血縁者をドナーとした前処置でフルダラビン $30\text{ mg/m}^2/\text{day} \times 6$ + ブスルファン $4\text{ mg/kg/day} \times 2$ (もしくはブスルフェクス $3.2\text{ mg/kg/day} \times 2$) で安全性、有効性は既に検討されている(25,36)。ブスルフェクス 3.2 mg/kg/day の投与量については本邦における治験においても目標とする血中濃度を維持しており、以前の経口投与のブスルファンと少なくとも同等の効果を期待できる。

抗ヒト T リンパ球ウサギ免疫グロブリン(ATG)については当院にて行った低用量 ATG (5 mg/kg/day を day -2, day -1 に投与、合計 10 mg/kg)を用いた非血縁ミニ移植のパイロット試験では症例 11 例では観察期間1年程の時点で非再発死亡は 0%であった(25)。急性 GVHD も grade III-IV の重症例は認めなかったが、計 3 例の生着不全を認めた(1例は 1 次性、2例は 2 次性)。また、同用量の ATG を用いた HLA 一座不一致血縁ミニ移植の RIST0303 試験においても同様の傾向が認められ、重症 GVHD は認めないものの、19 例中 3 例で 2 次性の生着不全を認めた。

これらの結果より、低用量 ATG (10 mg/kg)はドナー由来の T 細胞を強力に抑制し、GVHD の発症を減らし非再発死亡を減らすことが可能であるが、その反面、Day 0 にも血中に残存した ATG がドナーの T 細胞を抑制して、生着不全が多く認められることが判明した。本邦においては GVHD の発症リスクは欧米と比べても低いことなども加味すると、さらに少ない量の ATG を用いても GVHD の発症は十分許容範囲内に抑えることができ、ドナー T 細胞抑制を軽減することで生着不全も減らすことができるのではないかと想定している。そこで、ATG を 5 mg/kg に減量し投与日は day -2 とした非血縁者間骨髄ミニ移植を既に 12 例で行い、grade III-IV GVHD や生着不全、非再発死亡は認めず、期待できる成績が得られている。よって本試験においては、ATG を 5 mg/kg に減量し day -2 に投与することとする。

上記のことより本臨床試験で用いる前処置を、フルダラビン $30\text{ mg/m}^2/\text{day} \times 6$ + ブスルフェクス $3.2\text{ mg/kg/day} \times 2$ + 抗ヒト T リンパ球ウサギ免疫グロブリン $5\text{ mg/kg/day} \times 1$ とした。

7.1.2. 幹細胞の輸注

移植前治療開始前に中心静脈ラインを確保する。移植日に中心静脈ラインから患者に輸注する。

7.1.3. 急性GVHD予防方法および治療方法

(1) 急性 GVHD の予防

免疫抑制剤は以下の方法に従い、タクロリムスおよびメソトレキセートを投与する。

タクロリムス	day -1 ~	0.03 mg/kg/day 持続静注
メソトレキセート	day 1	$10\text{ mg/m}^2/\text{day}$ 緩徐に静注・15 分点滴静注
	day 3, 6	$7\text{ mg/m}^2/\text{day}$ 緩徐に静注・15 分点滴静注

(A) タクロリムス 0.03 mg/kg/day の 24 時間持続静注を day -1 より開始する。初回投与時に Cr 1.5 mg/dL 以上の腎障害を有する症例においても同量より開始とし、副作用や血中濃度を見て投与量を調節する。静注を内服へ変更する場合は、静脈内投与量の相当量(タクロリムス 4 倍量)を 2 分割で 12 時間おきに内服する。内服を静注にする場合はこの逆である。タクロリムスの投与量は血中濃度に合わせて調節する。血中濃度のモニターは、入院中は週 2-3 回、外来へ移行後は 2 週に 1-2 回を目安にする。

(B) タクロリムス持続投与量は血中濃度を $8\sim 15\text{ ng/mL}$ に保つよう調節する。経口投与時は血中濃度(トラフ値)を $5\sim 10\text{ ng/mL}$ に保つよう調節する。

(C) 原則として day 60 まではタクロリムスの減量を開始しない。

GVHD を認めない場合の漸減の開始は各施設に委ねられるが、原則としては day 60

～100 の間に減量を開始し、day 150～180 の間に中止することを目標とする。

(D) 腎障害等の毒性出現時の対応は各臨床研究機関の判断に委ねる。タクロリムス投与継続困難な毒性が生じた場合は適宜他剤に切り替え GVHD 予防を実施する。

(2) 急性 GVHD の治療

急性 GVHD の治療適応は原則として重症度 grade II 以上が対象となるが、skin stage 3 や上部消化管のみの gut stage 1 などの grade II の場合には、臨床所見が軽度で安定している場合には、メチルプレドニゾロン(mPSL)による治療の開始を見合わせ、局所療法やタクロリムスの血中濃度調節のみにて対処することも許容する。治療を行う場合には、原則として mPSL 0.5～1 mg/kg/回相当量を 2 回/日(1日量 1～2 mg/kg)、点滴静注を開始する。Primary treatment 開始後 5 日目に付表3に従って治療効果の判定を行う(34)。

この時点で Complete Response が得られた場合には、その後 mPSL は 5 日毎に 0.2 mg/kg を越えない範囲で漸減、中止する。Primary treatment による効果不十分例(primary treatment 開始 3 日後における progression、7 日後の no change、14 日後に complete response が得られない例と定義する)や、mPSL 減量中の増悪例に対しては Secondary treatment に移行する。Secondary treatment の内容は規定せず、各施設の方法に委ねる。また、mixed response の症例については GVHD 以外の原因による臓器障害の可能性を十分に考慮した上で Secondary treatment に移行して良い。

7.1.4. Day 100 以内の早期再発・増悪時の対応

Day 100 以内の早期に原疾患の再発・増悪を来した場合は、プロトコル治療は中止し、その後の対応は各施設の方針に委ねられる。原疾患の状態、ドナーの状況により、担当医の判断で化学療法、ドナーリンパ球輸注(DLI)、再移植などを考慮してもよい。

7.1.5. G-CSF 投与法

Granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF)製剤投与法は各施設に委ねられる。原則としては予防的に移植後 day 6 から 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。用量は最も近いバイアルサイズに丸めて良い。

グラン®; filgrastim 300 μ g/m²/day

ノイトロジン®; lenograstim 5 μ g/kg/day

G-CSF 製剤は別項に定める好中球の生着確認時まで投与する。但し、重症感染症などに対して治療的に用いる場合の投与量、投与時期、投与経路などは担当医師の判断によることとし、特に規定しない。G-CSF 製剤以外の growth factor (M-CSF; Erythropoietin など)の投与は原則として行わない。

尚、G-CSF 製剤投与中のショック、間質性肺炎、急性呼吸窮迫症候群などの重篤な副作用や生着時にみられる capillary leak syndrome の発生に十分留意し、これらの症状がみられた場合には直ちに G-CSF 製剤の投与を中止し、ステロイド剤の投与など適切な処置を速やかに実施する。

7.2. キメラ形成の検索と対処法

7.2.1. 混合キメラ形成時の対応

通常と同種骨髄移植に比べてこの移植法は混合キメラを形成する可能性が高いことも考えられる。混合キメラ形成が認められた場合は再発や生着不全に注意をしなければならない。T 細胞分画を用いたキメリズム解析は、移植後 day 28 $\pm$ 7、56 $\pm$ 10、91 $\pm$ 10(各 4 週、8 週、13 週後)に施行する。さらに day 91 $\pm$ 10 にドナー T 細胞分画が 90%未満の場合には、day 182 $\pm$ 14、365 $\pm$ 14(各 26 週、1 年後)まで施行する。基本的にドナー T 細胞分画が 70%以上の場合に

は免疫抑制剤の調節は7.1.3に記載がある予定通りに行う。ドナーT細胞が70%以下の場合には2週間ごとにキメリズムの再検を行う。ドナーキメリズムが減少傾向で、40%以下へ低下する場合は、二次性生着不全のリスクが高くなるため、ドナーリンパ球輸注なども考慮して準備する。その後の対処法は、各施設に委ねられるが、研究代表者へ相談することが推奨される。

7.3. プロトコール治療中止・完了規準

7.3.1. プロトコール治療完了の定義

7.1. に示した通り、①移植前治療、②幹細胞の輸注、③急性GVHD予防および治療、④生着までのG-CSF投与を規定通り行い、移植後100日経過した時点をもってプロトコール治療の完了とする。

7.3.2. プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- ①有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
 - (a) NCI-CTC で grade 4 の非血液治療関連毒性で、主治医の医学的判断により、本臨床試験の継続が困難と判断された場合
 - (b) 一次性生着不全、二次性生着不全時
 - ②移植後 day 100 以内に原病の増悪または再発が認められた場合
 - ③有害事象と関連する理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
(有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。)
 - ④有害事象と関連しない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
(本人や家族の転居等、有害事象との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる)
 - ⑤プロトコール治療中の死亡(他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡)
 - ⑥その他、登録後移植前治療開始前の再燃・増悪、プロトコール違反が判明、登録後の診断変更などにより不適格性が判明した場合など
- プロトコール治療中止/終了日は、プロトコール治療終了日、Day 100以内の死亡日、それ以外の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。

7.4. 治療変更規準

移植前治療で用いるフルダラビン、ブスルフェクス、抗ヒト T リンパ球ウサギ免疫グロブリンの投与量変更は行わない。腎障害時の免疫抑制剤(タクロリムス)の投与量調節は各施設の判断で調節する。

7.4.1. 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、「研究代表者」に問い合わせる。

福田 隆浩

国立がんセンター中央病院 幹細胞移植科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 内線: 7393

FAX: 03-3542-3815

E-mail: tafukuda@ncc.go.jp

7.5. 併用療法・支持療法

7.5.1. 推奨される併用療法・支持療法

(1) 移植前治療における支持療法

- ① 悪心・嘔吐の予防のため制吐剤を適切に用いる。
- ② その他、重篤な毒性が生じた場合、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はしないが、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 100～200mg/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。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 mg/day 点滴静注の投与を行う。ニューモシスティス肺炎の予防のため、Sulfamethoxazole/Trimethoprim (ST) 合剤を day -10 頃から day -3 まで投与し、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、3～4 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モニタリングとして、サイトメガロウイルス抗原血症検査 (C7-HRP) を生着後から週 1 回は測定する。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各施設の判断に委ねる。HBV 陽性例はラミブジンもしくはエンテカビルの予防投与を行う。

① 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 100mg を 1 回投与する。

② ガンシクロビル投与開始規準例

C7-HRP でカウントされた白血球 50,000 個中 5～10 個以上陽性となった時点。ただし、ステロイド投与中など CMV disease のリスクが高い症例ではこの限りではない。投与量としては 5 mg/kg の 1 日 1 回連日投与を開始する。次週、陽性細胞数が増加する場合、主治医の判断により増量しても良い。また、ガンシクロビルの副作用の為に使用が困難な場合はホスカビルを用いることとする。

(4) 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 $2.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 以下の時とし、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担当医が必要性を総合的に判断して施行する。

(5) 慢性 GVHD 発症時の治療

慢性 GVHD の発症時は付表 4 に従い評価を行う。治療方法については各施設の方針に従い特に規定しない。

7.5.2. 許容されない併用療法・支持療法

登録から day 100 までのプロトコル期間中におけるプロトコル治療レジメンに含まれる以外の抗癌剤治療は許容しない。抗がん剤治療とは、一般的な化学療法薬の他、rituximab (リツキサン)、gemtuzumab ozogamicin (マイロターグ) などの抗体療法、Imatinib (グリベック) などの分子標的療法、インターフェロンや IL-2 などの非特異的免疫賦活薬を含むものとする。また、免疫抑制剤の減量方法は 7.1.3. に規定した方法に従い、原疾患の明らかな再発の場合を除いて急速減量は行わない。これら規定によらない治療法を選択した場合、プロトコル逸

脱または違反となる。Day 100 以内の早期再発によるプロトコル治療終了後の後治療としての使用はこの限りではない。また、中枢神経浸潤の既往に対する化学療法剤等の髄腔内投与に関しては特別な規定は設けず、施設の判断に委ねる。

7.6. 後治療

- (1) プロトコル治療中止規準 (7.3.) に該当した場合、その後の治療は規定しない。
- (2) 一次性生着不全、二次性生着不全時の対応は各施設の判断にまかせる。
- (3) Day 100 までのプロトコル治療完了後、原則として増悪や再発を認めるまで無治療で観察する。
- (4) 移植後100日以内の再発・増悪の際の治療は、原則として各施設の判断に委ね、その後の治療は規定しない。
- (5) 7.1.3.(2)項に記載した急性GVHDのprimary treatmentに不応性の場合のsecondary treatmentは規定しない。

8. 予期される有害反応

8.1. 有害事象/有害反応の評価

8.1.1. レジメン関連毒性

Day 28までのレジメン関連毒性の評価にはNCI-CTC version 3.0(付表6)を用いる。前処置開始日から移植後28日までは「9.2.短期経過観察中の評価項目」で規定されたgrade 2以上の毒性項目については、該当する症例報告書にgrade とそのgrade の発現日を記載する。移植後28日以降の毒性についてはgrade 3 以上が観察された場合のみ症例報告書の自由記入欄に毒性項目とgrade およびそのgrade の発現日を記載する。症例報告書に記入したgrade はカルテにも必ず記録を残すこと。

8.1.2. 急性GVHD

移植日から移植後day 28までは、1週間に2回以上、day 28からday 100までについては、1週間に1回、付表2に示す各臓器のStagingに従って急性GVHDを評価する。GVHDを疑う病変に対しては、原則として生検を行うことによって確定診断を行う。

8.1.3. 慢性GVHD

移植後は付表4に示すScalingに従い、慢性GVHDを1-2ヶ月に1回は記録する。ただし、移植後100日以前に発症した場合や慢性GVHDに対して治療を行う前には必ず記録を行う。

8.2. 予期される有害反応

本試験において予期される有害反応は以下のとおり。
薬剤別の予期される薬物有害反応については「3.試験薬剤」参照。

8.2.1 前処置により予期される薬物有害事象

骨髄非破壊的前処置を用いるため、従来型の骨髄破壊的前処置の場合と比較して、薬物有害事象の頻度は低い。毒性評価には CTCAE version 3.0 を用いる。

8.2.2 急性および慢性GVHD

同種移植後特有の有害事象として急性および慢性 GVHD が存在する。ただし GVHD の存在は悪性細胞の排除に有利に働く場合もあり、単なる有害事象ではないことに留意する。

8.2.3 感染症

ATG 投与により細胞性免疫回復遅延もあるため、通常の細菌感染症に加え、真菌、ウイルス感染症などが予期される。

8.2.4 ABO血液型不適合移植による反応

主不適合 (major incompatibility) の場合、患者リンパ球が残存し、抗体の産生が継続すると、赤血球の産生遅延・赤芽球癆、溶血症状、あるいはその両方の症状を惹起する場合がある。副不適合 (minor incompatibility) の場合、ドナー由来のリンパ球から産生された抗体により、患者血球の溶血が生じる場合がある。

8.2.5 重篤な有害事象

薬剤、GVHD、感染症、その他の原因を問わず、下記を重篤な有害事象と定義する。

- ① 死亡にいたるもの(ただし、移植後 100 日以降で、本治療法との因果関係が明確に否定できる腫瘍の進展による死亡は除く)
- 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 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)

9. 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、試験薬管理表、バイタルサインデータとする。

9.1. 登録前評価項目

9.1.1. 登録時患者背景

以下の項目について登録前 7 日以内に評価・確認する。

- 1) 全身状態: ECOG performance status(付表1)、身長、体重
- 2) 末梢血算: 白血球、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画
- 3) 血液生化学: 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン値、AST、ALT、ALP、LDH、BUN、血清クレアチニン値、CRP
- 4) 胸部 X-p
- 5) 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登録前28日以内に評価・確認する。

- 6) 心エコー
- 7) 安静時12誘導心電図
- 8) 呼吸機能検査(%VC、%FEV1.0、FEV1.0%)
- 9) 骨髄穿刺検査、染色体分析
- 10) 血清検査 (TPHA、HBs-Ag、HBs-Ab、HBc-Ab、HCV-Ab、HIV 抗体、CMV-IgG/M)
- 11) PET/CT、CT または MRI による全身画像評価
(悪性リンパ腫の評価時は可能であれば PET/CT とする)

以下の項目については登録前の実施日は問わない。

- 12) 患者及びドナーの HLA-A,B,C,DRB1 のアレルタイピング(高頻度アレルでもよい)
- 13) 患者及びドナーの血液型(ABO、RhD)

9.2. 短期経過観察期間中(前処置開始直前～day 100)の検査と評価

9.2.1. Day 28 まで週2回評価する安全性評価項目

- 1) 身体所見: 自・他覚症状及び理学的所見。但し、経過良好で患者が退院した場合は、外来にて週に 1 回の記録とする。
- 2) 末梢血算: 赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画(%、小数点以下切り捨て)、特に赤血球数、白血球数、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 2 日間の連続した欠測がないように測定する。
- 3) 血液生化学等: 総蛋白、アルブミン、BUN、血清クレアチニン値、総ビリルビン値、AST、ALT、ALP、LDH、CRP
- 4) 急性 GVHD: 付表 2 に示す各臓器の Staging に従う。原則として病理組織学的診断を行う。
- 5) レジメン関連毒性: 付表 5 に示す NCI-CTC version 3.0 による毒性の Grading に従う。Grade2 以上の毒性が観察された場合のみ、症例報告書に記載する。

9.2.2. Day 28 まで週 1 回評価する安全性評価項目

サイトメガロウイルス抗原血症(生着後)

9.2.3. Day 29 からday 100 まで週1回評価する安全性評価項目

- 1)末梢血算:赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画(%、小数点以下切り捨て)
- 2)血液生化学等:総蛋白、アルブミン、BUN、血清クレアチニン値、総ビリルビン値、AST、ALT、ALP、LDH、CRP、サイトメガロウイルス抗原血症
- 3)急性 GVHD:付表 2 に示す各臓器の Staging に従う。原則として病理組織学的診断を行う。
- 4)慢性 GVHD:付表 4 に示す各臓器の Staging に従う。原則として病理組織学的診断を行う。
- 5)有害事象:付表 5 に示す NCI-CTC version 3.0 による毒性の Grading に従う。Grade3 以上の毒性が観察された場合のみ症例報告書に記載する。また、day91±10 に呼吸機能検査(%VC、%FEV1.0、FEV1.0%)を行う。労作時の呼吸困難感など呼吸機能の障害を疑う症状を認める場合にも、呼吸機能検査を施行する。

9.2.4. 感染症の評価項目に関する追記

発熱など感染症を疑う所見がある場合には血液培養、画像検査を含め感染症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。サイトメガロウイルス抗原血症検査については生着確認後、移植後 100 日まで週に1回の割合で検査する。

9.2.5. 造血回復までの期間の評価に関する追記

造血回復に関しては以下の項目を評価する。

- (1)好中球が 500/ μ l未滿となった患者のみを対象とし、移植日を起算日として、好中球が連続して3ポイント 500/ μ lを超えた日のうち最初の日までの日数(好中球生着日)
- (2)過去 7 日間輸血を要さず、かつ血小板数2万以上となった最初の日。
- (3)過去 7 日間輸血を要さず、かつ血小板数5万以上となった最初の日。
- (4)赤血球輸血の有無 最終輸血日
- (5)血小板輸血の有無 最終輸血日

* 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。

9.2.6. GVHDの診断に関する追記

GVHDの診断は臨床症状およ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は付表2、治療反応性は付表3、慢性GVHDの病型・重症度、scalingは付表4を参照する。

9.3. 長期経過観察期間中(day 101～移植後1年)の検査と評価

9.3.1. 1-2 ヶ月に1回評価する観察項目

慢性 GVHD:付表 4 に示す評価法に従う。原則として病理組織学的診断を行う。労作時の呼吸困難感など呼吸機能の障害を疑う症状を認める場合には呼吸機能検査を施行する。

9.3.2. 呼吸機能検査

day 182±14、day 365±14 に呼吸機能検査(%VC、%FEV1.0、FEV1.0%)を行う。

9.4. 抗腫瘍効果の評価

原則として、白血病、骨髄異形成症候群では移植後は day 28 $\pm$ 7、56 $\pm$ 10、91 $\pm$ 10(各 4 週、8 週、13 週後)に骨髄検査を施行する。悪性リンパ腫では day 56 $\pm$ 10、91 $\pm$ 10(各 8 週、13 週後)に造影 CT による腫瘍評価を行う(可能であれば FDG-PET/CT にて行う)。骨髄中の微小残存病変を検出できる悪性リンパ腫症例では同様に day 56 $\pm$ 10、91 $\pm$ 10(各 8 週、13 週後)に骨髄検査を施行する。

以後、さらに day 182 $\pm$ 14、365 $\pm$ 14(各 26 週、1 年後)にも骨髄検査や CT/PET 検査を行い腫瘍の状態を評価する。また再発を疑った場合も適宜、骨髄検査や CT/PET 検査を行う。

9.5. 特殊検査(キメラ解析検査、免疫能)

末梢血を用いたキメラ解析(染色体検査)は day 28 $\pm$ 7、56 $\pm$ 10、91 $\pm$ 10(各 4 週、8 週、13 週後)に施行する。さらに day 91 $\pm$ 10 にドナー T 細胞分画が 90% 未満の場合には、day 182 $\pm$ 14、365 $\pm$ 14(各 6 ヶ月後、1 年後)まで評価を行う。ドナー・レシピエント細胞比は T 細胞(CD3 陽性細胞)分画及び全血で検討する。移植後免疫能回復検査は、移植後 day 91 $\pm$ 10(13 週後)に末梢血 CD4、CD8、CD19 または CD20 陽性細胞数および IgG、IgA、IgM を測定する。

9.6. ATG 血中濃度の評価

day -5 $\pm$ 2 及び day 0、2、7 日に ATG 血中濃度を測定する。各々血清 2ml を各施設で凍結保存し、プロトコール治療終了後に一括して測定するため、検査結果を用いた投与量の調節は行われない。

10. データ収集

10.1. 記録用紙の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙 (Case Report Form : CRF) と提出期限は以下のとおり。

- 1) 患者登録票
 - － 試験登録時
- 2) 治療経過／治療終了報告書 (移植前処置開始日～移植後 100 日まで)
 - － Day 100 から 1 ヶ月以内
 - － Day 100 以内の死亡/中止の場合は死亡/中止後 14 日以内
- 3) 治療後経過観察報告書 (移植後 100 日～移植後 1 年)
 - － 移植後 1 年 (day 365) から 1 ヶ月以内
 - － 1 年 (day 365) 以内の死亡/中止後 1 ヶ月以内
- 4) 追跡調査 — 追跡調査依頼書に記載された期限内

「患者登録票」は、試験開始前に予めプロトコールとともに研究事務局から各施設に配布される。

「治療経過／治療終了報告書 (移植前処置開始日～移植後 100 日まで)」および「治療後経過観察報告書 (移植後 100 日～移植後 1 年)」は、登録後、研究事務局より患者基本情報 (登録番号、施設名、患者イニシャルなど) がプレプリントされ、郵送される。登録後 5 日経過しても郵送されていない場合、あるいは記録用紙を紛失・破損した場合は、再発行可能なため研究事務局に電話等で連絡すること。

「追跡調査」は、データ解析担当者が行うモニタリングあるいは最終解析の時期に合わせて行われる追跡調査の際、研究事務局より郵送される。

10.2. 記録用紙の送付方法

登録適格性確認票を除き、すべての CRF は郵送にて研究事務局に送付する。登録時の症例登録票および登録確認通知のみ、迅速性が要求されるため例外的に FAX 送信とする。

11. 有害事象の報告

重篤な有害事象または予期しない有害事象が生じた場合、施設研究責任者は研究事務局／研究代表者へ報告する。なお、各施設の医療機関の長への報告、厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生労働省医薬局への自発報告や、薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関から企業への自発報告は、それぞれの医療機関の規定に従って、各施設研究責任医師の責任において適切に行う。

11.1. 報告義務のある有害事象

11.1.1. 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象となる。

①プロトコール治療中(day 100以内)のすべての死亡

プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から 30日以内であれば急送報告の対象となる。「30日」とは、最終プロトコール治療日をday 0 とし、その翌日から数えて30日を指す)

②Day 101以降でプロトコール治療との因果関係が否定できない死亡

治療関連死の疑いのある死亡が該当。明らかな原病死は該当しない。

③一次性生着不全、二次性生着不全

11.1.2. 通常報告義務のある有害事象

CTCAE v3.0日本語訳JCOG/JSCO版を用いてgrade 3以上の有害事象を症例報告書に記載の上、報告すること。

12. 効果判定とエンドポイントの定義

12.1. 効果判定

移植時、非寛解の血液悪性腫瘍は以下の基準に従い、抗腫瘍効果を判定する。

(1)急性白血病

Cheson らの基準を用いる(29)。

(2)慢性骨髄性白血病

Kantarjian らの基準を用いる(37)。

(3)骨髄異形成症候群

Cheson らの基準を用いる(30)。

(4)悪性リンパ腫

Cheson らの基準を用いる(31)。

12.2. 解析対象集団の定義

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。

12.2.1. 全登録患者

「6.1.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「全登録患者」とする。

12.2.2. 適格患者

全登録患者から、研究事務局の検討によって決定された「不適格患者」を除く集団を「全適格患者」とする。担当医のみの判断による「不適格患者」は全適格患者に含める。「不適格患者」の決定に際しては、最終解析においては研究代表者の承認を要するが、最終解析レポート提出以前の学会発表時の解析においては、担当者が研究事務局の了解の上で、全適格患者に研究事務局判定による「不適格患者」を含めないことができる。

12.2.3. 全治療患者

全登録患者のうち、プロトコル治療の一部または全部が施行された全患者を「全治療患者」とする。プロトコル治療がまったく施行されなかった「治療非施行患者」の決定と安全性の集計の解析から除くかどうかは研究事務局の判断で決定してよい。

12.2.4. 有効性評価可能患者

全治療患者のうち、移植後100日までに再移植、DLI、化学療法を受けていない全患者を「有効性評価可能患者」とする。生着不全患者や、原病の再発・増悪に対して免疫抑制剤の投与量の調節のみを行った場合は評価可能とする。

12.3. エンドポイントの定義

12.3.1. 移植後 100 日の生着生存割合

有効性評価可能患者を分母として、移植後 100 日の時点での生着かつ生存している患者（治療成功）の割合を求める。

12.3.2 移植後 1 年の全生存割合および無増悪生存割合

全治療患者を分母として、移植後1年の時点での生存患者の割合を求める。また、全治療患者を分母として、移植後1年の時点での原病が再発・増悪しなかった生存患者の割合を求める。

(1) 全生存期間 Overall survival

移植日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。

追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

(2) 無増悪生存期間 Progression-free survival(PFS)

移植日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

増悪と判断されていない生存例では増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする。

毒性や患者拒否等の理由による試験治療中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。再発の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。

二次癌（異時性重複癌）の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

12.3.3. 前処置の毒性（移植後 28 日以内、付表 5 参照）

適格・不適格を問わず、移植前治療の一部以上が施行された患者数（全治療患者数）を分母として、NCI-CTC version 3.0 の grading に従い、各器官別に、最悪 grade 別の頻度を求める。

12.3.4. GVHDの頻度・重症度（付表 2, 3, 4 参照）

適格・不適格を問わず、ドナー幹細胞の輸注が行われた患者数を分母とし、GVHDの診断は臨床症状およ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は付表2、治療反応性は付表3、慢性GVHDの病型・重症度、scalingは付表4を参照する。

12.3.5. GVHDの発症時期、キメラとの関係

移植日を起算日として GVHD の診断根拠となった生検施行日までの期間。生検を行わなかった場合は、移植日を起算日として GVHD を臨床的に診断した日までの期間。

GVHD と診断した日に最も近い日に施行されたキメラ検索の結果を基に、GVHD と診断された患者を分母として、完全キメラ（90%以上ドナータイプ）と混合キメラ（ドナーの比率が 90%未満）の割合を求める。

12.3.6. 造血回復までの期間、完全キメラ達成までの期間

移植日を起算日として好中球、血小板の生着確認日までの日数を求める。また、移植日を起算日として、完全キメラ（90%以上ドナータイプ）がはじめて確認された日までの日数を求める。

13. 統計的事項

13.1. 主たる解析と判断規準

本試験の主たる目的は、フルダラビン・ブスルフェクス・抗ヒトリンパ球ウサギ免疫グロブリンを用いたミニ移植療法が十分な有効性と安全性を有するかどうかを評価することである。

主たる解析ではprimary endpointである移植後100日の時点での生着・生存率が閾値と等しいという帰無仮説の検定を2項分布に基づいて行う。また、生着・生存率の90%信頼区間を2項分布に基づく正確な方法を用いて算出する。

13.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「臨床的仮説と登録症例数設定根拠」(2.3.2)で示した背景に基づき、「移植後 100 日の時点で移植片が生着しかつ生存すること」を成功と定義する。期待成功率を 90%、閾値成功率を 70%として、 α エラーを 5%（片側）、検出力を 80%とした場合の必要サンプルサイズは 24 人となる。登録後の評価不能例を約 10%見込み、27 人を目標サンプルサイズとする。

「患者集積見込み」より年間登録数は約 20～30 例と予想し、登録期間は2年（平成 20 年 5 月 1 日～平成 22 年 4 月 30 日を予定）とした。

主たる解析は、全登録患者のプロトコル治療と主要評価項目の評価が終了する時期である登録終了5ヶ月後を目処に、データ解析担当者が行い、解析結果を「主たる解析レポート」としてまとめ、各共同研究者に提出する。

主たる解析終了後も副次的評価項目の評価目的にて登録終了後1年間を追跡期間とし、追跡期間終了後にすべてのエンドポイントについての最終解析を行う。

13.3. 試験の早期中止

13.3.1. 試験の一時中止規準

移植後100日までの生着不全あるいは早期死亡は逐一研究組織に報告するものとする。本研究より前にATGを5mgあるいは10mg投与された患者におけるこれらのイベントの発生割合は4人/25人で16%であった。この情報を事前情報と考え、本試験において対象者の結果が得られるごとに同イベント発生に関する情報を更新し、同イベントが発生する割合の事後分布を更新することとする。この事後分布をもとに、同イベントの発生割合が30%を超える確率が80%を越えた場合には、本研究を一時中止し、必要に応じて効果安全性評価委員に諮問することとする。例えば、10人中9人以上、15人中11人以上、20人中13人以上に生着不全あるいは早期死亡が発生した場合などである。

13.3.2. 効果安全性委員会による審査と試験の中止または変更

効果・安全性評価委員会は、審査結果に基づいて研究事務局に試験継続の可否および結果公表の可否を勧告する。審査により効果・安全性評価委員会より試験の全部または一部について中止または変更の勧告がなされた場合、研究事務局は勧告内容を検討し、試験の中止または一部の変更を行うか否かを決定する。

試験を中止または試験の一部変更を行う場合には、研究事務局は効果・安全性評価委員会に「試験中止許可願い」または「プロトコール改正願い」を文書で提出する。効果・安全性評価委員会の承認を経て研究事務局は試験を中止または試験の一部を変更することができる。

研究事務局は効果・安全性評価委員会に異議申し立てができるが、効果・安全性委員会との間で意見の調整ができなかった場合、最終的には研究代表者の指示に従う。

13.4. 副次的評価項目の解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で副次的評価項目の解析を行う。

13.5. 最終解析

データの解析は研究事務局で行う。

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後に全てのエンドポイントに対する解析を行う。

研究代表者は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針などを主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し、研究事務局、共同研究者に提出する。

研究代表者の総括報告書承認をもって「試験終了」とする。

14. 倫理的事項

14.1. 患者の保護

本試験に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言に従って本試験を実施する。

14.2. インフォームド・コンセント

14.2.1 患者への説明

患者登録に先立って、担当医は患者本人に施設の倫理審査委員会の承認が得られた説明文書（添付の説明文書または施設で改変を加えた説明文書）を説明の前、または説明するときに患者に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) 患者の病名、病期、推測される予後に関する説明
- 2) 本試験が臨床試験であること。
臨床試験 (Clinical trial) と一般診療 (Clinical practice) との違い
- 3) 本試験のデザインおよび根拠 (rationale: 意義、登録数、必要性、目的など)
高齢または臓器障害のために通常の方法では副作用が強すぎて同種造血幹細胞移植が行えない患者に対して、前処置療法を工夫して移植を施行すること。ただし、55歳以下の場合には施設により通常と同種造血幹細胞移植を行っていることもあり、その優劣は不明であること。
- 4) プロトコール治療の内容
薬品名、投与法、投与量、プロトコール治療全体の期間など。
保険適応外の医薬品を使用すること。
より副作用が少ないと考えられる抗癌剤を組み合わせた新たな前処置療法を行うこと。
HLA不適合に起因する不生着、GVHDの重症化を予防するため、抗ヒトリンパ球ウサギ免疫グロブリンを用いること。
- 5) (行う場合) 研究用の検体採取について
- 6) プロトコール治療により期待される効果
延命効果、腫瘍縮小効果、症状緩和効果など。
- 7) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、及びそれらが生じた際の対処法について。
副作用を防ぐための万全の予防策はとるものの、依然致命的な合併症を完全に防ぐことはできないこと。
- 8) 費用負担と補償
治療にかかる費用は原則として保険制度でまかなわれ、費用負担が通常の移植と比較して増えることはないこと、適応外使用の抗ヒトリンパ球ウサギ免疫グロブリンは研究班より無償供与されるため、高度医療評価制度に基づいて行われることの説明。
健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明。
- 9) 代替治療法
現在の一般的治療法 (緩和医療も含む) や標準治療法の内容、効果、毒性等。
代替治療を選択した場合の利益と不利益。
- 10) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益

試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益。

11) 病歴の直接閲覧について

「精度管理のため他施設の医療関係者が施設長の許可を得て病歴等を直接閲覧すること」など監査の受け入れに関する説明。

12) 同意拒否と同意撤回

試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと。

ただし移植前処置開始後の場合は、安全のために本プロトコールに記載された治療は継続されること。

13) 人権保護

氏名や個人情報を守秘されるための最大限の努力が払われること。

14) データの二次利用

施設責任者が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する可能性があること。

15) 質問の自由

担当医の連絡先のみでなく、施設の研究責任者、試験の研究事務局の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることを説明する。

14.2.2. 同意の取得

説明を行った翌日以降、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、添付の同意書または施設で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者が署名する。ただし、自署が不可能な場合に限り、代諾者による同意も可能とする。患者の同意書はそれぞれ専用のものを使用する。

同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設担当者が保管する。原本はカルテに保管する。

14.3. プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名は参加施設から研究事務局へ知らされることはない。

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、患者イニシャル、生年月日、カルテ番号を用いて行われる。患者名など、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報が、研究事務局のデータベースに登録されることはない。

カルテ番号を用いている以上、個人情報漏洩の危険は常に存在するが、逆にカルテ番号を用いない場合、患者の同定が完全に施設側の個人情報管理に依存することになり、追跡が長期に渡り、かつ二次癌等の附随研究による調査も有り得る同種移植の多施設共同臨床試験においては、施設の事情により患者の同定が不可能となる危険も無視できない。

以上より、本臨床試験では最小限の識別情報としてカルテ番号を用いるが、本臨床試験のすべての研究者は、こうしたリスクを踏まえた上で、個人情報保護のため最大限の努力を払う。

施設、研究事務局、研究事務局間の患者データのやりとりは、紙、電子媒体のいかににかかわらず、患者登録を除き、郵送あるいは直接手渡しすることを原則とする。

14.4. プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

14.5. 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認:

14.5.1. 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会または IRB (機関審査委員会: Institutional Review Board) で承認されなければならない。

倫理審査委員会承認が得られた場合、各施設研究責任医師は倫理審査委員会承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。倫理審査委員会承認文書原本は施設研究責任医師が保管、コピーは研究事務局が保管する。

14.5.2. 倫理審査委員会承認の年次更新

本研究実施計画書および患者への説明文書の各施設倫理審査委員会の審査承認の年次更新の有無は各参加施設の規定に従う。

14.6. プロトコルの内容変更について

14.6.1. プロトコルの内容変更の区分

プロトコル内容変更の際には、変更内容の実行(activation)に先だって「プロトコル改訂申請」を効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。

臨床試験審査委員会承認後のプロトコル内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員会が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」でよい。また、プロトコル内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおり。

1) 改正 (Amendment)

試験に参加する患者の危険(risk)を増大させる可能性のある、または試験のprimary endpointに関連するプロトコルの部分的変更。研究代表者の承認、効果・安全性評価委員会および各施設IRB の審査承認を要する。

カバーページに効果・安全性評価委員の承認日を記載する。

2) 改訂 (Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験のprimary endpointにも関連しないプロトコルの変更。

研究代表者と効果・安全性評価委員の承認を要する。

各施設の倫理審査委員会 の審査承認については各施設の取り決めに従う。

カバーページに研究代表者の承認日を記載する。

3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起する等の目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。書式は問わない。

申請不要。研究代表者の承認と効果・安全性評価委員会への報告を要する。

カバーページへの記載不要。

14.6.2. プロトコル改正/改訂時の施設倫理審査委員会承認

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本研究実施計画書または患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正された研究実施計画書および説明文書が各施設の倫理審査委員会で承認されなければならない。

内容変更が改正ではなく改訂の場合に、各施設の倫理審査委員会の審査承認を要するかどうかは各施設の取り決めに従う。

改正に対する倫理審査委員会承認が得られた場合、各施設の研究責任医師は倫理審査委員会の承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。倫理審査委員会承認文書原本は施設研究責任医師が保管、コピーは研究事務局が保管する。

14.7. 健康被害に関する補償

本研究は、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、本研究に関連した死亡を含む健康被害はやむをえ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、抗癌剤、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、本研究に起因した健康被害に対する補償金は支払われない。

そのため、各実施医療機関における担当医師は、本研究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、医師賠償責任保険に加入する。

15. モニタリングと監査、記録等の保管

研究事務局または効果安全性委員による症例報告書レビューの結果、データの信頼性に相当の疑いが生じた場合は、施設に出向いて診療録を確認することがある。

患者の同意に関する記録、症例記録作成のための基礎データ(検査データ等)、試験審査委員会の記録、試験薬の交付記録等、医療機関において作成された記録文書については、当院長が定めた保管責任者が適切に保管する。

試験実施計画書、試験総括報告書等については研究代表者が、適切に保管する。保管期間は、試験の中止若しくは終了の後3年を経過した日まで適切に保存しなければならない。

16. 特記事項

16.1. 適応外医薬品の取扱について

本研究に対しては ATG は日本臓器から無償供与される。国立がんセンター中央病院で保管・管理し、登録症例ごとに共同研究施設へ提供される。

16.2. その他

病理中央診断や腫瘍縮小の施設外判定は行わない。

16.3. 付随研究について

本研究においては付随研究が行われる予定はない。

17. 研究組織

17.1 研究代表者

福田 隆浩
国立がんセンター中央病院 幹細胞移植科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL: 03-3542-2511 内線:7393

FAX: 03-3542-3815

E-mail: tafukuda@ncc.go.jp

17.2 研究事務局

NPO法人 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

担当: 栗原 雅明

TEL: 03-5297-6258

FAX: 03-5297-6259

E-mail: kuri@crsu.org

17.3 試験統計家

山口 拓洋

東京大学大学院医学系研究科 臨床試験データ管理学
准教授

〒113-8655 文京区本郷 7-3-1

東京大学医学部附属病院中央診療棟 2 2 世紀医療センター (8F)

TEL: 03-5800-9086 (ダイヤルイン)、東京大学内線 34429

FAX: 03-5800-9087

E-mail: yamaguchi@m.u-tokyo.ac.jp

17.4 プロトコル作成委員

飯坂由紀子 (国立がんセンター中央病院 臨床試験管理・推進室)

金成元 (国立がんセンター中央病院 幹細胞移植科)

小井戸啓一 (国立がんセンター中央病院 薬剤部)

高上洋一 (国立がんセンター中央病院 薬物療法部)

谷口修一 (虎の門病院 血液科)

田野崎隆二 (国立がんセンター中央病院 幹細胞移植科)

福田隆浩 (国立がんセンター中央病院 幹細胞移植科)

藤重夫 (国立がんセンター中央病院 幹細胞移植科)

平家勇司 (国立がんセンター中央病院 幹細胞移植科)

丸山 大 (国立がんセンター中央病院 血液内科)

森慎一郎 (国立がんセンター中央病院 幹細胞移植科)

和気敦 (虎の門病院 血液科)

(アイウエオ順)

17.5 参加予定施設

全国 20 施設程度

17.6 効果安全性委員会

池亀 和博 (兵庫医科大学 血液内科)

塚田 信弘 (東京大学医科学研究所附属病院 血液腫瘍内科)

17.7 研究助成金

平成19年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業「治療関連合併症を減少させて同種造血幹細胞移植後の生存率の向上を目指す標準的治療法の開発研究」研究経費の一部を研究資金として使用する。

18. 研究結果の発表

研究結果の学会・論文発表に際しては、発表時点での研究組織で決定されたポリシーに従う。発表時点で明確な研究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。

プロトコルで規定された最終解析以外は、効果安全性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、研究代表者または共同研究者は、研究のエンドポイントの解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文（総説）発表は研究事務局または研究代表者の了承を経て行うことができる。

研究結果の主たる公表論文の著者は研究代表者及び登録患者数の多い施設の代表者と協議の上決定する。

すべての共著者は投稿前に論文内容を review 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、研究事務局は研究代表者の了承の上で、その研究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、登録の多い施設の共同研究者の中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者および研究事務局の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容については発表者および研究代表者が責任を持つ。研究代表者以外の発表者が、研究事務局および研究代表者の了承なく、直接研究事務局から集計・解析結果を受け取ることはできない。

19. 参考文献

1. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood*. 2000;96: 4075–83.
2. Hoelzer D, Gokbuget N, Ottmann O, et al. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2002;:162–92.
3. Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, et al. Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol* 1991;28:250–9.
4. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75:555–62.
5. Gale RP, Horowitz MM. Graft-versus-leukemia in bone marrow transplantation. The Advisory Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *Bone Marrow Transplant* 1990;6 Suppl 1:94–7.
6. Stewart FM, Crittenden RB, Lowry PA, Pearson-White S, Quesenberry PJ. Long-term engraftment of normal and post-5-fluorouracil murine marrow into normal nonmyeloablated mice. *Blood* 1993;81:2566–71.
7. Tsaroucha AK, Ricordi C, Noto TA, et al. Donor peripheral blood stem cell infusions in recipients of living-related liver allografts. *Transplantation* 1997;64:362–4.
8. Storb R, Yu C, Wagner JL, et al. Stable mixed hematopoietic chimerism in DLA-identical littermate dogs given sublethal total body irradiation before and pharmacological immunosuppression after marrow transplantation. *Blood* 1997;89:3048–54.
9. Giralt S, Estey E, Albitar M, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997;89:4531–6.
10. Childs R, Clave E, Contentin N, et al. Engraftment kinetics after nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: full donor T-cell chimerism precedes alloimmune responses. *Blood* 1999;94:3234–41.
11. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998;91:756–63.
12. Carella AM, Cavaliere M, Lerma E, et al. Autografting followed by nonmyeloablative immunosuppressive chemotherapy and allogeneic peripheral-blood hematopoietic stem-cell transplantation as treatment of resistant Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2000;18:3918–24.
13. Sykes M, Preffer F, McAfee S, et al. Mixed lymphohaemopoietic chimerism and graft-versus-lymphoma effects after non-myeloablative therapy and HLA-mismatched bone-marrow transplantation. *Lancet* 1999;353:1755–9.
14. Slavin S, Or R, Aker M, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation for the treatment of cancer and life-threatening nonmalignant disorders: past accomplishments and future goals. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001;48 Suppl 1:S79–84.
15. Slavin S, Nagler A, Shapira MY, et al. Non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation for the treatment of patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000;96:203a.
16. Wolff SN. Second hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of graft failure, graft rejection or relapse after allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:545–52.
17. Nagler A, Or R, Naparstek E, Varadi G, Slavin S. Second allogeneic stem cell transplantation using nonmyeloablative conditioning for patients who relapsed or developed secondary malignancies following autologous transplantation. *Exp Hematol* 2000;28:1096–104.

18. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001; 97: 3390–400.
19. Shaw BE, Russell NH, Devereux S, et al. The impact of donor factors on primary non-engraftment in recipients of reduced intensity conditioned transplants from unrelated donors. *Haematologica*. 2005; 90: 1562–9.
20. Inamoto Y, Kuwatsuka Y, Oba T, et al. Serologically HLA-DR-mismatched unrelated donors might provide a valuable alternative in allogeneic transplantation: experience from a single Japanese institution. *Int J Hematol*. 2007 Feb;85(2):163–9.
21. Bornhauser M, Thiede C, Platzbecker U, et al. Dose-reduced conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors in 42 patients. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2254–62.
22. Nagler A, Aker M, Or R, et al. Low-intensity conditioning is sufficient to ensure engraftment in matched unrelated bone marrow transplantation. *Exp Hematol* 2001; 29: 362–70.
23. Maris MB, Niederwieser D, Sandmaier BM, et al. HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for patients with hematologic malignancies. *Blood*. 2003; 102: 2021–30. .
24. 金 成元ら RIST0305 HLA 一致非血縁者間同種骨髄移植における Cladribine、Busulfan および TBI による骨髄非破壊的前処置の安全性に関する検討 2007 年 2 月 日本造血細胞移植学会 福岡
25. 藤 重夫ら 非血縁者間骨髄ミニ移植 における前処置に関する検討 2007 年 2 月 日本造血細胞移植学会 福岡
26. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. *Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IRAC press; 2001.
27. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630–6.
28. Filipovich, AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 945–956..
29. Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, et al. Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1990;8:813–9.
30. Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2000;96:3671–4.
31. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 579–86.
32. Bornhauser M, Thiede C, Schuler U, et al. Dose-reduced conditioning for allogeneic blood stem cell transplantation: durable engraftment without antithymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:119–25.
33. Giralt S, Thall PF, Khouri I, et al. Melphalan and purine analog-containing preparative regimens: reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Blood* 2001;97:631–7.
34. Khouri IF, Keating M, Korbling M, et al. Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 1998;16:2817–24.
35. Saito T, Kanda Y, Kami M, et al. Therapeutic Potential of a Reduced-Intensity Preparative Regimen for Allogeneic Transplantation with Cladribine, Busulfan, and Antithymocyte Globulin against Advanced/Refractory Acute Leukemia/Lymphoma. *Clin Cancer Res* 2002;8:1014–20.
36. Saito AM, Kami M, Mori S, et al. Prospective phase II trial to evaluate the complications and

kinetics of chimerism induction following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with fludarabine and busulfan. *Am J Hematol*. 2007; 82: 873–80

37. Kantarjian HM, Giles FJ, O'Brien SM, Talpaz M. Clinical course and therapy of chronic myelogenous leukemia with interferon- α and chemotherapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:31–80.

38. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation* 1974;18:295–304.

39. Weisdorf DJ, Snover DC, Haake R, et al. Acute upper gastrointestinal graft-versus-host disease: clinical significance and response to immunosuppressive therapy. *Blood* 1990;76:624–9.

40. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:825–8.

20. 付表

付表1. ECOG performance status

Grade	Performance Status
0	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等に振舞える。
1	軽度の症状があり、肉体運動は制限を受けるが、歩行・軽労働・坐業はできる。
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に介助が要ることもある。日中の 50%以上は起居している。
3	身の回りのことはある程度できるが、しばしば介助が要り、日中の 50%以上は就床している。
4	身の回りのこともできず、常に介助が要り、終日就床している。

この基準は全身状態の指標であり、局所状態で活動性が制限されている場合は臨床的に判断する。

付表2. 急性GVHDのSTAGINGとGRADING

すべての患者を毎日診察して、以下のスケールを用いて GVHD を分類する(38-40)。

Stage ¹⁾	Skin	Liver (total bilirubin)	Gut ³⁾
1	Rash on <25% of skin ²⁾	2.0–2.9 mg/dL	Diarrhea >500 ml/day or persistent nausea ⁴⁾
2	Rash on 25–50% of skin	3.0–5.9 mg/dL	Diarrhea >1000 ml/day
3	Rash on >50% of skin	6.0–14.9 mg/dL	Diarrhea >1500 ml/day
4	Generalized erythroderma with bullous formation	≥ 15.0 mg/dL	Severe abdominal pain with or without ileus ⁵⁾

1) ビリルビン上昇、下痢、皮疹を引き起こす他の疾患が合併すると考えられる場合、stage を1つ落とし疾患名を記載する。複数の合併症が存在したり、急性 GVHD の関与が低いと考えられる場合は主治医の判断で stage を2、3落としてもよい。

2) 熱傷における「9の法則」を使用する。

3) 3日間の平均下痢量

4) 「Persistent nausea」は胃十二指腸の組織学的証明が必要。

5) 消化管 GVHD の stage 4 は3日間の平均下痢量>1500 ml/day かつ、腹痛または出血を伴う場合を指し、腸閉塞の有無は問わない。

Clinical Grade of GVHD

grade	skin		liver		gut
I	1–2		no		no
II	3	or ¹⁾	1	or	1
III	– ²⁾		2–3	or	2–4
IV	4		4		– ²⁾

1) “or”は各臓器障害の stage のうち、1つでも満たしていればその grade とするという意味である。

2) “–”は皮膚の場合、stage が0、1、2、3 の範囲でいずれであってもよいという意味である。例えば肝障害が stage 2、3 ならば自動的に grade III となる。つまり皮膚障害の程度は grade III を規定しない。同様に消化管の場合には、障害の程度がいずれであっても grade IV には関与せず、たとえ stage 4 でも皮膚または肝に病変がない限り grade IV とは判定されない。

付表3. 急性GVHDに対する効果判定基準

急性 GVHD に対する primary treatment 開始後は以下の表に従い治療効果判定を行う。

臓器別効果判定

Complete response (CR)	障害の消失	
Partial response (PR)	障害の軽減	
	皮膚:	体表の25%以上の皮疹の消退。
	肝:	総ビリルビン 2-3.9 mg/dl の場合 2 mg/dl 未満へ減少。 4-7.9 mg/dl の場合 2 mg/dl 以上の減少。 8 mg/dl 以上の場合 25% 以上の減少。
	下痢:	消失または3日間の平均下痢量が 500 ml 以上減少。 あるいは腹痛・下血の消失。
	障害の再燃	一旦消失した障害の再出現。このときPSLなどの治療薬の早過ぎる減量による場合は含まない。
Progression (PG)	上記の逆	
No change (NC)	上記内の変動	
Unevaluable (UE)	no involvement	治療中に該当臓器障害が認められなかった場合。
	early death	治療開始後3日以内の死亡。
	other complication	急性GVHD以外の合併症が主体のため評価不能の場合。
	data missing	記載がなく不明。
	その他	

治療効果総合判定

Complete response (CR)	急性GVHDによるすべての臓器障害が消失(CR)し、かつ再燃などに対する追加治療を必要としない場合。
Partial response (PR)	少なくとも一臓器の障害が改善(CRまたはPR)し、他の臓器障害が悪化(PG)しない場合。 または、全ての臓器障害が一旦改善(CRまたはPR)したが、再燃などのため追加治療を必要とした場合(ステロイド剤の早過ぎる減量や不十分な初期治療による場合を除く)
Mixed response (MR)	少なくとも一臓器の障害が改善(CRまたはPR)したが、他の臓器障害が悪化(PG)した場合。
Progression (PG)	少なくとも一臓器の障害が悪化(PG)し、他の臓器障害の改善が認められない(NCまたはPG)場合。
No change (NC)	いずれの臓器障害においても改善も悪化もみられない場合。
Unevaluable (UE)	全ての臓器別障害の治療反応性が UE の場合。

付表4. 慢性GVHDのSCALING

以下のスケールを用いて慢性 GVHD の重症度を判定する(28)。

	スコア 0	スコア 1	スコア 2	スコア 3
PS	無症状 (ECOG 0, KPS 100%)	軽度の症状があり、肉 体労働は制限を受ける が、歩行、軽労働や坐 業はできる。(ECOG 1, KPS 80-90%)	歩行や身の回りのことは できるが、時に少し介助 がいることもある。日中の 50%以上は起居してい る。(ECOG 2, KPS 60-70%)	身の回りのある程度のこ とはできるが、しばしば介助 が必要であり、日中の 50% 以上は就床している。 (ECOG 3-4, KPS <60%)
皮膚	無症状	<18% BSA, 硬化病変 なし	19-50% BSA あるいは浅 在性硬化病変(つまみあ げられる)	>50% BSA あるいは深在性 硬化病変(ゆみあげられ ない)
口腔	無症状	軽症, 経口摂取に影響 なし	中等症, 経口摂取が軽度 障害される	高度障害, 経口摂取が高度 に障害される
眼	無症状	軽度 dry eye. 日常生 活に支障なし(点眼 1 日 3回まで), あるいは無 症状の角結膜炎	中等度 dry eye. 日常生 活に軽度支障あり(点眼 1 日 4 回以上), 視力障害な し	高度 dry eye. 日常生活に 高度支障あり, あるいは眼 症状のため労働不可, ある いは視力障害
消化管	無症状	嚥下困難, 食欲低下, 嘔気, 嘔吐, 腹痛, 下 痢, ただし 5%以上の 体重減少を伴わない。	5-15%の体重減少を伴う 消化器症状	15%以上の体重減少を伴う 消化器症状あるいは食道 拡張
肝	無症状	Bil, ALP, AST, ALT の 正常上限の 2 倍以内 の上昇	Bil>3mg/dl あるいは Bil, 他の酵素の正常上限の 2-5 倍の上昇	Bil, 他の酵素の正常上限 の 5 倍以上の上昇
肺	無症状	階段昇降時息切れ	歩行時息切れ	安静時息切れ
関節・筋 膜	無症状	日常生活に影響しない 軽度の拘縮, 可動制限	日常生活に支障のある 拘縮, 可動制限, 筋膜炎 による紅斑	日常生活に高度支障をきた す拘縮, 可動制限(靴紐結 び, ボタンがけ, 着衣など不 能)
性器	無症状	内診で軽度異常あるが 軽度不快程度で性交 痛なし	内診で中等度異常あり, 不快あり	内診で高度異常あり, 内診 不応, 性交痛あり

付表 5. 前処置による毒性のGRADING

本試験では CTCAE version 3.0 による毒性の grading を行う。

対応項目		グレード2	グレード3	グレード4
心毒性	心電図	有症状、治療不要	有症状、治療要する	生命を脅かす
	左室機能	症状がなく、安静時の EF 40 ≤ < 50	治療に反応する心不全、EF20 ≤ < 40	重症または難治性心不全、EF < 20%
膀胱毒性	血尿	排尿痛を伴う頻尿、肉眼的血尿	輸血/鎮痛薬の静脈内投与/膀胱灌流を要する	コントロール不能の出血、緊急処置を要する
腎毒性	クレアチニン	基準値 1.5 < ≤ 3.0	基準値 3.0 < ≤ 6.0	基準値 6.0 <
肺毒性	低酸素	労作時 SatO ₂ 低下、パルスオキシメーターにて < 88% 間欠的な酸素投与を要する	安静時の酸素飽和度の低下、持続的酸素投与を要する	生命を脅かす、挿管または人工呼吸器を要する
肝毒性	T.Bil	基準値 1.5 < ≤ 3.0	基準値 3.0 < ≤ 10.0	基準値 10.0 <
	AST	基準値 2.5 < ≤ 5.0	基準値 5.0 < ≤ 20.0	基準値 20.0 <
	ALT	基準値 2.5 < ≤ 5.0	基準値 5.0 < ≤ 20.0	基準値 20.0 <
	ALP	基準値 2.5 < ≤ 5.0	基準値 5.0 < ≤ 20.0	基準値 20.0 <
	γGTP	基準値 2.5 < ≤ 5.0	基準値 5.0 < ≤ 20.0	基準値 20.0 <
	肝不全	—	羽ばたき振戦	脳症または昏睡
	体重増加	10.0 ≤ < 20.0% の増加	≥ 20.0% の増加	—
	腹水	症状があり内科的治療を要する	症状があり侵襲的処置を要する	生命を脅かす
中枢神経毒性	意識	傾眠または鎮静により機能低下をきたすが、日常生活には支障がない。	感覚鈍麻または混迷、覚醒困難、日常生活に支障あり	昏睡
	痙攣	単発の短時間の全般性発作、鎮痙薬で良好にコントロールされる発作、または日常生活に支障のないまれな巣状痙攣発作	意識変容をきたす発作、内科的治療を施しても全般化を伴うコントロール不良な痙攣	持続性/反復性/コントロール困難なあらゆる種類の痙攣
口内炎	口内炎	疼痛伴う潰瘍や紅斑、摂取や嚥下が可能	疼痛伴う潰瘍や紅斑、摂取や嚥下が不可能。	重症の潰瘍、挿管を要する
胃腸毒性	下痢	治療前に比し 4-6 回/日の排便回数の増加	治療前に比し 7 回/日 ≤ の排便回数の増加、≥ 24 時間の静脈内輸液を要する	生命を脅かす
代謝	高血糖	160 < ≤ 250	250 < ≤ 500	≥ 500
	低血糖	55 > ≥ 40	40 > ≥ 30	< 30

^a グレード 4 治療関連毒性は致死的なものと定義する

非血縁者間同種骨髄移植における フルダラビン、静注ブスルファンおよび 低用量ATGによる骨髄非破壊的前処置の 安全性・有効性に関する検討

患者さんへの説明文書および同意書

1. はじめに

これからあなたに説明する治療法は、ミニ移植（従来の移植方法よりも抗がん剤や放射線照射の量を軽減させた前処置を行う同種造血幹細胞移植）といます。この治療法は、海外で難治性造血器疾患を持つ多くの患者さんに対して広く行われており、その効果が報告されていますが、まだ確立された標準的治療法にはなっていません。日本でも予備的な検討によってその効果が期待されていますが、科学的に効果と安全性を証明することが望まれています。

「難治性造血器疾患」とは、血液の悪性腫瘍である急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫などを指しています。このような疾患を持つ患者さんに対する治療成績は、現代医学をもってしても、決して満足できるものではありません。このため、よりよい治療法を開発する必要があり、新しい方法を用いた研究的な面を含む治療、「臨床試験」を行っています。この度ご紹介するのは、難治性造血器疾患を対象にした、ミニ移植の効果と安全性を確認するための臨床試験です。本試験で投与されるヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリンは研究班より無償支給されますので、通常の造血幹細胞移植と比較して、あなたの特別の費用負担はありません。

なお、この試験は厚生労働科学研究費補助金に指定されたがん臨床研究事業（班長：国立がんセンター中央病院・医長 福田隆浩）として実施されるものです。

2. 臨床試験について

当院では、がんに対する最新の治療を提供するとともに、よりよい治療方法の開発も行っています。ただ、一つの治療法が本当に他のものに比べて優れているかどうかは、最終的には実際に患者さんを治療してみた上で、科学的に判断しないと結論が出ません。このために、患者さんに良いと思われる治療を試験的に行ったり、データを集めたりしています。このことを一般に臨床試験と呼びます。こちらの方がよい、と結論が出ているものに関しては、もちろんあなたの治療を進めるうえで参考とし、それにのっとって治療を進めていきますが、残念ながら医学の世界では、まだどちらが良いかよくわからない、ということも数多く残っています。それをあなたの治療を進めると同時に、解明していきたいと考えています。したがって、本臨床試験には研究的な面が含まれています。

しかし、試験を行うといっても、あなたの意思と関係なしに治療を行われてしまうとか、あなたが望んでいないような治療を無理強いされる、などというわけではありません。あなたの治療に

関しては、大部分が現時点でこれが最適と思われる方法を用いています。ただ『安全であろう』『効果が期待できるであろう』という期待のまま、どうするのがベストなのか、はっきりと医者側もわからないまま決めていた部分を、臨床試験という科学的な方法論に基づいて決めていきたいと考えています。

これから、本試験の内容、試験に参加されるあなたの権利等について、説明を聞いていただきます。これらを十分理解した上で、本試験に参加されてもよいと思われた場合には、説明を行った日の翌日以降に同意書に署名して下さい。この説明書をお持ち帰りになり、ご家族の方などと相談されてから決めていただいてもかまいません。

記載してある内容やその他、試験に関してわからないことや聞きたいことがありましたら、遠慮なく質問して下さい。担当医師が責任を持ってお答えいたします。

3. 造血幹細胞移植について

1) 同種造血幹細胞移植と抗がん剤・放射線療法

血液は赤血球、白血球、血小板などのいわゆる『血球』成分と、『血漿』と呼ばれる液体からなっています。各血球が作られる機構を造血と呼びますが、通常は骨髄で造血が行われています。血液細胞の源となっている細胞が『造血幹細胞』で、通常は骨髄の中で日々盛んに分裂を繰り返して、膨大な数の白血球、赤血球や血小板などの「血球」を作り出します。体内の悪性細胞を根絶させるために、大量の抗がん剤療法や放射線照射を行うと、この造血幹細胞が傷つき、造血能力が悪くなってしまいます。そこで造血を回復させるために、新しい造血幹細胞を体内に入れてあげる手法を造血幹細胞移植術と呼び、いわゆる骨髄移植や末梢血幹細胞移植がこれに当てはまります。造血幹細胞提供者はドナーと呼ばれます。ドナーから造血幹細胞を得る方法には、全身麻酔下で骨髄に針を刺して骨髄液を集める『骨髄採取』や、白血球を増やす薬(G-CSF：顆粒球コロニー刺激因子)を皮下注射して、末梢血中に集まってきたたくさんの造血幹細胞を採取する『末梢血幹細胞採取』などがあります。幹細胞を移植する前には、「(移植)前処置」と言って、通常の治療で使う量の数倍から10倍以上にもなる超大量の抗がん剤療法や放射線照射を行います。その目的は、従来は体内の悪性細胞を根絶やしにすることにあると考えられていました。ですから従来は、治療成績を改善するために、前処置を強化すること(抗がん剤の量や種類を増やしたり、放射線を強くしたりすること)がひたすら試みられてきました。

2) 従来の同種造血幹細胞移植の限界

患者さん以外のドナーからの骨髄移植など、いわゆる同種造血幹細胞移植術は、難治性造血器疾患にとって有効な治療法です。反面、強力な前処置による副作用や、ドナー由来の細胞が患者さんの体を攻撃するために生じる移植片対宿主病(GVHD)など、多くの合併症も発生する危険性を伴う治療法でもあります。特に患者さんの年齢が50歳を超える場合や、臓器障害をお持ちの場合には、従来の方法の移植前処置を行うと、抗がん剤や放射線療法が強力すぎるため、合併症の頻度と重症度がはるかに強くなり、長期生存率が著しく低下してしまいます。このため、いくら移植術が治癒をもたらす可能性のある唯一の治療法であると判っていても、危険性が高いために、高齢の方や臓器障害のある方には一般には行われていませんでした。

3) 新しい同種造血幹細胞移植の考え方

最近に至ってこれまでの考え方を覆す所見が得られました。ヒトの白血球には、免疫をつかさどるリンパ球と呼ばれる細胞があり、移植後の患者さんの体内では、患者本人由来のリンパ球が、ドナー由来のリンパ球に置き換わっていきます。このドナーリンパ球が、重要な働きを示すことが分かってきました。実際には、抗がん剤や放射線だけが悪性細胞を殺しているだけでなく、むしろドナー由来のリンパ球、その中でもTリンパ球が、免疫力によって悪性細胞を殺していることが判明したのです。例えば、同種骨髄移植後に再発した慢性骨髄性白血病の場合には、同じドナーから採取したリンパ球を輸注（静脈注射で投与すること）するだけで、多くの患者さんが再び寛解に入ることも判明し、現在では標準的な治療法として確立しています。つまり、ドナーのリンパ球からの攻撃力をうまく使うならば、重度の合併症の原因となる超大量の抗がん剤療法や放射線照射を省いても、治療ができる可能性が出てきました。ドナー細胞（造血幹細胞とリンパ球）が免疫力を発揮しやすいように、いかにうまく患者さんの体内に根付かせること（「生着」と呼びます）ができるかが、移植成功の重要なカギと考えられるようになったのです。

4) 新しい移植の方法: 「ミニ移植」

患者さんの体にドナー由来の細胞を確実に生着させるためには、リン酸フルダラビンなどのプリン誘導体やブスルファンと呼ばれる薬剤を中心として、比較的臓器毒性や危険性が少ない、抗腫瘍効果がやや抑えられた前処置を行うだけで充分とされています。この方法を、従来の方法と対比させて「ミニ移植」と呼びます。この方法であれば、高齢の方や臓器障害のある方においても、合併症を少なくして移植術を行う可能性が高まります。既に造血幹細胞移植の分野で有名な海外の複数の病院や、日本国内の一部の病院でこのような移植術を行い、その成績についても、ある程度満足できるものが報告されています。ミニ移植を行うには、造血幹細胞を多く含むことで、移植後の血球回復が速く、しかも強力な免疫反応を生み出すリンパ球を多く含む、同種末梢血幹細胞を移植に用いることが望ましいと考えられています。リンパ球の数が若干少なくなる骨髄液による移植であっても、幹細胞をもらう側の患者さんの体に対して、拒絶反応を起こすことができないように、しっかりと免疫抑制をかけて置けば、十分に患者さんの体に根付かせることができるとわかっています。

5) 移植片の拒絶と急性 GVHD の予防方法

患者さんとドナーの白血球の型（HLA）ができるだけ一致している方が、移植片の拒絶や急性GVHDなどの合併症が少ないことが分かっています。HLAは通常6ヶ所（6座）調べます。患者さんのご兄弟、ご家族、ご親戚など血縁の方で、HLAの6座中の6座が完全に一致した型が、ドナーには望ましいと言えます。そのような方がいらっしゃらない場合は、HLAの一部が異なった血縁の方、あるいは非血縁のボランティアの方に、ドナーをお願いすることになります。本臨床試験ではドナーとしての条件に適格な方が血縁の方にいらっしゃらなかったため、非血縁ボランティアの方が骨髄細胞を提供してくださる患者さんに「ミニ移植」を行います。

血縁者でHLAが一致している場合とは若干異なり、本試験では、患者さんとHLAが完全一致、もしくは一部のみ不一致の非血縁ドナーよりミニ移植を行うため、せっかく移植したドナー細胞（造血幹細胞とリンパ球）が拒絶されたり、重篤なGVHDが出たりしないように、十分な予防措置が必要と考えられます。このため本臨床試験では、通常のタクロリムス、メソトレキセート

による GVHD 予防に加えて、抗ヒト T リンパ球ウサギ免疫グロブリンを投与します。

4. 本試験で使用する治療薬について

1) フルダラビン（商品名 フルダラ）

リンパ球に対する免疫抑制効果が強く、慢性リンパ性白血病などのリンパ性疾患に対する抗がん剤あるいは造血幹細胞移植の前処置に用いる薬として認可されています。

2) ブスルフェクス（商品名 ブスルフェクス）

移植前処置として古くから用いられていたブスルファンの静注製剤で、強い骨髄抑制作用を有する抗がん剤です。

3) 抗ヒト T リンパ球ウサギ免疫グロブリン（商品名 ゼットブリン）

ヒト T リンパ球を抑制するウサギの抗体製剤で、強い免疫抑制作用を有します。日本では再生不良性貧血に対する免疫抑制薬として認可されています。ただし、造血幹細胞移植の前処置に用いる薬として、日本では認可されていません。

4) タクロリムス（商品名 プログラフ）

造血細胞移植後の GVHD 抑制効果薬として日本でも認可されています。

5) メソトレキセート（商品名 メトトレキセート）

造血細胞移植後の GVHD 抑制薬として古くから用いられています。

5. 本試験の目的

この試験の目的は、あなたのように身体的条件により、従来行われてきたような、超大量の抗がん剤や放射線照射を伴う造血幹細胞移植では、副作用が強すぎると判断されるような患者さんに対し、ミニ移植を施行した場合に、安全に行えるかどうかについて科学的な方法で評価することです。

今回、あなたに対して、従来の移植方法ではなく、ミニ移植を選択するのは下記の理由からです。

☐ 高齢

☐ 臓器障害 （ ☐ 心機能、 ☐ 肺機能、 ☐ 腎機能、 ☐ 肝機能 ）

☐ 以前に大量化学療法もしくは放射線療法を使って、自家造血幹細胞移植をしたことがある

従来は、家族や親戚などの血縁者で、HLA が一致した方から幹細胞を提供していただくことが一般的ですが、残念ながらあなたの血縁の方にはドナー候補として条件のあう方がいらっしゃいませんでした。そこで今回は、骨髄バンクに登録されている非血縁者ドナーの中から、HLA が完全一致、もしくは一部分不一致した方にお願ひし、骨髄液の中の造血幹細胞を提供していただくことになりました。ミニ移植においては、非血縁ドナーから骨髄細胞を提供される場合と、血縁ドナーから末梢血幹細胞を提供される場合とでは、どのような違いが出るかについては、はっきりと分かっていません。そこで、臨床試験において評価したいと考えています。

6. 本試験の方法

1) 試験の内容

【ミニ移植の方法】

下記の薬剤投与スケジュールで前処置を行います。その後は通常の造血幹細胞移植と何ら変わらない方法で移植術を行います。

		day-8	day-7	day-6	day-5	day-4	day-3	day-2	day-1	day0
フルダラビン	30 mg/m ² /day	↓	↓	↓	↓	↓	↓			
ブスルフェクス	3.2 mg/kg/day			↓	↓					
抗ヒト T リンパ球										
ウサギ免疫グロブリン	5 mg/kg/day							↓		
幹細胞移植										↓

注：30 mg/m²/day とは、1 日あたりの投与量が、体表面積 1m²あたり 30 mg になる量です。

注：3.2 mg/kg/day とは、1 日あたりの投与量が、体重 1kg あたり 3.2 mg になる量です。

注：5 mg/kg/day とは、1 日あたりの投与量が、体重 1kg あたり 5 mg になる量です。

【急性 GVHD 予防法】

患者さんの GVHD の予防についてはどのような方法が最適なのか、まだわかっていません。GVHD は移植後の最も重篤な合併症です。GVHD 予防を強くするほど GVHD は軽くなることが予想されますが、免疫抑制が強くなるため、感染症などの頻度が増加する可能性があり、また、ドナー細胞による抗腫瘍効果が損なわれることも考えられます。本試験は「ミニ移植」という新しい方法で移植を行います。従来と同種造血幹細胞移植とほぼ同様の方法で急性 GVHD の予防を行います。

タクロリムス	day -1～	0.03 mg/kg/day 24 時間持続点滴投与
メソトレキセート	day 1	10 mg/m ² /day 静注または 15 分間点滴投与
	day 3, 6	7 mg/m ² /day 静注または 15 分間点滴投与

2) 試験参加のための検査・調査

あなたが本試験の参加に同意された場合、あなたの健康状態及び病気の状態を調べるための検査（身体所見、血液学的検査、生化学検査等）を行わせていただきます。その結果、あなたの状態が試験に参加していただく条件に適していれば、試験を開始します。条件に適さない場合は、試験に参加できません。なお、検査は全て保険的適応の範囲内で行われます。

3) 本試験に参加する人数

本試験は、合計 27 名の方に参加していただくことを予定しています。

4) 本試験参加期間

本試験参加期間は、あなたから同意をいただいた時点から、移植前検査、移植、更に移植後 1 年が経過するまでの期間となります。

7. あなたが受ける利益

移植前の病気の再発リスク別で、治癒が望めるか否かは異なります。本試験に参加することによって、GVHD などの合併症を防ぎ、生命を脅かす合併症の確率が低くなることを期待しています。本試験で投与される抗ヒト T リンパ球ウサギ免疫グロブリンは、研究班より支給されます。

8. 予想される不利益および副作用について

ミニ移植術においても、基本的には、通常の同種造血幹細胞移植に発生するのと同様の合併症や拒絶・生着不全が生じる可能性があるとして予測されます。これらは必ず起きるというわけではありませんが、しばしば見られる症状です。本研究では、抗ヒト T リンパ球ウサギ免疫グロブリンを用いることにより、拒絶・移植片対宿主病が起こりにくくなると予想されますが、一方で再発率が高まる可能性があります。

1. 移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD) とその治療

輸注する幹細胞の中には、ドナーのリンパ球も入っています。リンパ球は、健常人では、外部から侵入したバイ菌やウィルスを殺す大事な働きをします。しかし同種造血幹細胞移植の後には、造血幹細胞と共に点滴で患者さんの体の中に入ったリンパ球が、患者さんの体そのものをバイ菌のようなよそ者とみなして反応し、やっかいで複雑な免疫反応を起こしてしまいます。この病態を GVHD と呼びます。GVHD は、発症する時期とその原因に応じて、二つのタイプに分けます。急性 GVHD は移植後 3 か月以内に発症する病態で、基本的には、輸注した後に急激に増殖するドナーリンパ球が、患者さんの正常な皮膚、肝臓などを攻撃する反応です。症状としては、原因不明の熱が続いたり、皮膚に軽い発疹(ブツブツ)が出ることが多く、重症の場合には、火傷のようになることもあります。肝臓の細胞が破壊され、黄疸が出たりもしますが、重症の場合には、肝臓の解毒作用がなくなって昏睡状態になってしまうこともあります。腸管が攻撃されると、吐き気や食欲不振が続いたり、下痢や腹痛のため、栄養状態が悪くなることもあります。いずれも重症になると、生命を脅かす場合があることも否定できません。

慢性 GVHD の多くは、急性 GVHD に引き続いて起こります。この時期には、急性の反応時期を過ぎて免疫の仕組みが回復しますが、その過程で様々な行き違いが生じてしまうのです。皮膚がカサカサになって固くなり、関節の動きもぎこちなくなることがあります。目や口の中が乾き易くなり、肺が固くなって呼吸がうまくできなくなったり、ひどい場合には血中の酸素濃度が低下して動けなくなったりします。いずれの症状も個人差があり、人によって出方はまちまちです。

急性・慢性の GVHD の発生を予防するために、タクロリムスやメソトレキセートを用いた免疫抑制療法を行います。この予防処置を行ったにもかかわらず発生した場合には、まず既に投与している免疫抑制剤の濃度が、適正な範囲内に保たれていることを確認します。次にステロイド剤を投与し、反応がない場合には、場合によってさらに強力な免疫抑制剤も投与します。しかしこれらの薬剤療法によって、以下に述べる日和見感染症が増加し、また腎臓の働きも悪化します。まさに両刃の剣とも言える治療薬です。

2. 免疫抑制と日和見感染症

造血幹細胞移植に際しては、前処置療法として用いた抗がん剤や GVHD の予防、あるいは治療の影響で、高度の免疫抑制状態が続いて、通常のバイ菌はもとより、普通の人では平気な弱い

菌に対してさえ抵抗力がなくなって、重症の感染症へと進んでしまい、患者さんは生命を脅かす場合があることも否定できません。この現象を「日和見感染症」と呼びます。なかでも注意を要するのが、サイトメガロウイルスと真菌（かび）感染症であり、早期に発見して治療を行う必要があるため、定期的に血液検査を行います。その他、アデノウイルスやヘルペスウイルスによる感染症も、発生し易くなります。

3. 今回用いる治療薬の副作用

1) フルダラビン（商品名 フルダラ）

本薬剤の主な副作用は、嘔気、嘔吐のほかに、好中球や血小板の減少、貧血並びに高度の免疫抑制に起因する日和見感染症を合併しやすくなります。また、高用量では腎障害や神経障害が生じることが知られています。

2) ブスルフェクス（商品名 ブスルフェクス）

本薬剤の主な副作用として、嘔気・嘔吐や肝機能障害が認められています。またこの他に、薬剤が自由に脳の中にも入りこむことができる特性から、けいれん発作を起こすことがあります。これを防ぐために、投与中はけいれん止めの薬を予防的に投与します。また、肝静脈閉塞症という肝臓の合併症をおこす可能性があります。

3) 抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン（商品名 ゼットブリン）

主な副作用は、発熱および悪寒、頭痛、胸痛・胸内苦悶などのインフルエンザ様症状で、重大な副作用としては、アナフィラキシーショック等を起こすことがあります。これらの副作用を予防するため、ステロイド剤を投与されます。

4) タクロリムス（商品名 プロGRAF）

本薬剤の主な副作用は、腎機能障害、痙攣、手の振るえ、頭痛、高血圧を認める可能性があります。

5) メソトレキセート（商品名 メトトレキセート）

本薬剤の主な副作用として、嘔気・嘔吐、食欲不振、脱毛、口内炎、白血球減少、貧血、肝障害があげられます。

そのほかの副作用については、添付文書をご参照ください。

ここに記載した以外にも、副作用は報告されています。副作用に関する最新の情報をお知りになりたいときは、いつでも主治医にお尋ね下さい。

9. 副作用が起こったときの治療について

薬剤の副作用は、個人差が大きく、どのような人にどんな副作用が出るかは人それぞれで、治療開始前に完全に予測することはできません。副作用が出たときは、症状をやわらげる治療を行い、あるいは薬剤の投与を一旦中止したり、他の薬剤へ変更する場合があります。

体調がいつもと違うと感じられた場合には、適切な治療を行いますので担当医師にご連絡ください。

10. 自由意思による試験への参加といつでも同意の撤回ができること

本試験に参加するかどうかは、あなたに決めていただくことであり、強制ではありません。本試験に参加されない場合でも、そのことにより不利益を被ることはありません。担当医師はあなたと病状に合った最適の治療をご相談します。

また、本試験に参加いただいたあとであっても、理由に関係なく、続けたくなくなった場合や続行が困難な場合にはいつでもやめることができますので、担当医師にご相談ください。試験を中止した場合も、その後は担当医師が責任をもって最適の治療をご相談しますので、不利益を被ることはありません。

11. 本試験に参加しない場合の治療

造血器悪性腫瘍（白血病、悪性リンパ腫など）の治療方法には、一般的な化学療法・放射線療法、従来の同種造血幹細胞移植や、大量化学療法を併用した自家末梢血幹細胞移植などがあります。具体的な方法はあなたの年齢、病気の種類や病状等により、対応が異なりますので担当医にご確認下さい。

12. 治療の参加後の中止について

副作用が発現したなどの理由で、担当医師が試験を続けることが、あなたの健康上好ましくないと判断した場合には、試験を中止します。

また、全体的な試験の結果、並びに試験中に発生する予測されない安全性の問題等が発生した場合には、本試験の研究代表者（国立がんセンター中央病院・医長 福田 隆浩）が、試験を中止する場合があります。

13. 補償と治療について

本試験の対象となる病気は、いずれも難治性造血器疾患です。あなたの病気の状態は、通常の治療では治癒が難しい状態であり、もしかすると今回の新しい治療法が、長期的な治癒を目指すためには有用となる可能性があります。しかし、本試験の治療方法は、同種造血細胞移植を用いた新しい治療で、現時点では確立されたものではありません。したがって、本試験の治療を受けたことで、移植前よりも健康状態が悪化したり、最悪の場合には治療を受けたために命をなくされたりすることなどの健康被害が、やむを得ず発生することが考えられます。

一般的な薬剤（たとえば降圧剤や糖尿病薬のように、日常の生活を改善ためのお薬）では、これらの健康被害に対して、健康保険等による給付の額を除いた自己負担額に対する補償金（治療費等）が、医薬品副作用被害救済制度に基づいて支払われますが、本治療に用いる抗がん剤や免疫抑制剤などの薬剤は、その適応症内、適応症外での使用のいかに関わらず、その制度の対象外となるため、本試験で発生した健康被害に対して補償金は支払われません。

発生した健康被害に対する治療については健康保険の範囲内で病院として最善の処置を行います。

14. 新しい重要な情報が得られた場合

あなたが本試験に参加されている間に、試験の内容に何か変更が生じた場合や、あなたが本試験を続けられるかどうかの意思に影響する副作用などに関する新しい情報が得られた場合に

は、すみやかにお知らせいたします。その場合、本試験を続けるかどうかについて、再度あなたの意思を確認させていただきます。また、あなたや御家族の希望により、他の被験者への個人情報保護などに支障がない範囲で、当該試験の詳しい資料を入手または閲覧することができます。

15. 試験の実施および施設における審査について

この試験は厚生労働科学研究費補助金に指定されたがん臨床研究事業（班長：国立がんセンター中央病院・医長 福田隆浩）として実施されるものです。全国の施設で計27人の患者さんにご参加いただく予定です。本試験の登録予定期間は2008年5月から2010年4月までです。

本試験は、試験の妥当性や方法について多くの専門医によって十分検討されており、当院での倫理審査委員会により、本試験が科学的、倫理的に問題ないかどうかについて審査を受け、承認を受けております。

薬剤を提供する日本臓器製薬（株）と研究代表者との利害関係は一切ありません。本研究では「参加される患者さんが不当な不利益を被らないこと」を第一に考え、客観性や公平性を損なうという印象を社会へ与えることがないように管理を行う予定です。

16. あなたのプライバシーは守られます

本試験から得られた結果（同意を撤回されるなど、途中で試験を中止した場合には、その時点までの結果）は、後日研究論文や学会発表および厚生労働省への報告書などに使用されますが、あなたの名前は記号や番号などに置き換えますので、検査の内容や結果があなたのものだと思われる形で外部に公表されることは一切ありません。またあなたの住所、氏名、電話番号などの個人情報が研究データとして使用されることも一切ありません。

なお、この研究では、この研究が適正かつ安全に実施され、患者さんの人権が守られており、かつ検査や診断の結果が正しく報告されていることを確認する目的で、他の医療機関や研究機関の研究者（医師など）が、あなたのカルテや検査記録を、来院し直接チェックする調査を行うことがあります。この場合もあなたの個人的情報は厳重に守られ、外部に漏れることはありません。

あなたがこの同意書に署名されることにより、本試験に関わる成績を閲覧されることについて、あなたの了解を得たことになります。

17. 費用負担

移植に関わる経費は、通常の骨髄移植と同様で保険適応となります。また、ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリンは日本臓器製薬（株）より研究班へ無償支給され、各施設へ配布されます。したがって、通常の造血幹細胞移植と比較して、あなたの特別の費用負担はありません。

18. 本試験に参加されている間のお願い

本試験に参加される場合は、次のことを守ってください。

- 担当医師の指示にしたがって、定期的に来院してください。ご都合が悪くなった場合には、なるべく早めにご連絡をお願いします。日程調整をいたします。
- 他の病院や他の診療科にかかる場合はお知らせください。また、その旨を担当医師にもお知らせください。
- 試験中に他の薬を使用する場合は、前もってご相談ください。現在使用している薬（市販薬

を含む）がある場合や、試験参加後に新しく薬を使用する場合には、前もって担当医師にご相談ください。薬には相互作用といって、一緒に使うと効果がなくなったり、反対に効果が強くなったりして、お身体に悪い影響を及ぼすことがあるからです。

- いつもと体調が違ふと感じられた場合は、いつでも担当医師までご連絡ください。
- 試験参加中は避妊してください。また、現在妊娠中の方、授乳中の方は本試験に参加できません。
- 住所や電話など連絡先が変更になる場合は、必ず担当医師までお知らせください。

19. 担当医師の連絡先および相談窓口

本試験についてわからないことがある場合や、さらに説明が欲しい場合、何か心配なことがある場合等の際はいつでも下記にお尋ね下さい。

<研究責任医師>

血液内科・輸血部	役職	准教授	名前	高見昭良
----------	----	-----	----	------

<研究担当医師>

血液内科	職名	講師（副科長）	氏名	奥村廣和
血液内科	職名	助教	氏名	山崎宏人
血液内科	職名	助教	氏名	近藤恭夫
血液内科	職名	助教	氏名	石山謙

<連絡先>

金沢大学附属病院	電話番号	076-265-2000（代表）
----------	------	------------------

本試験についての説明と内容を理解された上で、本試験に参加してもよいと思われましたら、同意文書にご署名下さい。もしもわかりにくい内容やご不明な点があった場合、さらに詳しい説明が必要でしたら、担当医師までご遠慮なくお申し出下さい。

非血縁者間同種骨髄移植におけるフルダラビン、静注ブスルファンおよび低用量ATGによる骨髄非破壊的前処置の安全性・有効性に関する検討

金沢大学附属病院 血液内科 高見 昭良 殿

患者同意書

- 本試験の目的
- 本試験の方法
- 試験参加期間
- 予想される副作用
- 他の治療方法の有無とその内容
- 健康被害の補償について
- 人権保護
- 費用負担
- 試験の中止
- 守っていただきたいこと
- 連絡先

本同意説明書に記載のある試験に関しまして、以上の点を担当医より口頭および文書で説明を受け、これを十分に理解した上、自由意思により本試験に参加することに同意します。説明文書と同意書の写しを受け取りました。

同意年月日 平成 年 月 日

本人氏名：

代諾者氏名：

[続柄：]

(本人が署名できない場合のみ)

私は、本試験について、この本同意説明文書に従いその内容を、口答および文書で説明し、同意が得られたことを認めます。

平成 年 月 日

担当医師名：

施設名		患者さんイニシャル(姓・名)	.
-----	--	----------------	---

(患者さん保管用)

非血縁者間同種骨髄移植におけるフルダラビン、静注ブスルファンおよび低用量ATGによる骨髄非破壊的前処置の安全性・有効性に関する検討

金沢大学附属病院 血液内科 高見 昭良 殿

患者同意書

- 本試験の目的
- 本試験の方法
- 試験参加期間
- 予想される副作用
- 他の治療方法の有無とその内容
- 健康被害の補償について
- 人権保護
- 費用負担
- 試験の中止
- 守っていただきたいこと
- 連絡先

本同意説明書に記載のある試験に関しまして、以上の点を担当医より口頭および文書で説明を受け、これを十分に理解した上、自由意思により本試験に参加することに同意します。説明文書と同意書の写しを受け取りました。

同意年月日 平成 年 月 日

本人氏名：

代諾者氏名：

[続柄：]

(本人が署名できない場合のみ)

私は、本試験について、この本同意説明文書に従いその内容を、口答および文書で説明し、同意が得られたことを認めます。

平成 年 月 日

担当医師名：

施設名		患者さんイニシャル(姓・名)	・
-----	--	----------------	---

(診療録貼付用)



検索設定

データベース更新: 2009/4/13

Home

ご利用にあたり

リンク

運営

採用

お問い合わせ

再発抑制のがん免疫療法

科学的根拠に基づいたがん免疫療法。肝がんの再発リスクを81%減少！
www.aftvac.com/

ルミンA送料無料・即納

創業80年の漢方・免疫相談薬局 ルミンA・漢方薬の服用相談OK。
www.rakuten.co.jp/satuma/736878

あいち腰痛オペセンター

椎間板ヘルニア・一泊ヘルニア摘出術 腰痛・坐骨神経痛・脊柱管狭窄症
www.itoortho.or.jp/

V V

医薬品情報 [サイトイーファーマ\(トップ\)](#) > [品名索引\(せ\)](#) > 現表示ページ> [薬効名索引\(生物学的製剤\)](#)

Ads by Google

商品名 **ゼットプリン注**[薬品情報](#)[添付文書情報](#)[成分一致薬品](#)

一般名	抗ヒトリンパ球ウサギ免疫グロブリン注射液	規格	100mg5mL1瓶
薬効	6399 病原生物に対する医薬品 生物学的製剤 その他の生物学的製剤 他に分類されない生物学的製剤	薬価	63224.00
区分	劇	製造メーカー	日本臓器製薬
販売メーカー	日本臓器製薬		

用法／用量	1日体重1kg当たり抗ヒトリンパ球ウサギ免疫グロブリンとして5mgを250～500mLの日局生理食塩液で希釈し、4時間以上かけて緩徐に点滴静注する。投与期間は5日間とする。 なお、本剤の耐薬量は患者によって異なるので、用量及び投与期間については注意深い増減が必要である。 また、本剤は罹病期間が短い程、治療効果が得られる可能性が高いので、目安として罹病期間が1年未満の患者を対象とすることが望ましい。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. 本剤の再使用は行わない: 本剤は異種蛋白なので、投与中及び投与後に本剤に対する抗体が産生される場合があり、抗体が存在する場合に、本剤の再使用を行うと効果が低減し、好ましくない副作用が発生する可能性がある。 2. アナフィラキシー等の過敏症状を起こす恐れがあるので、使用に際しては、十分な問診を行うとともに、あらかじめ皮内テストを次記のように実施する。 皮内テスト: 本剤を日局生理食塩液で400倍に希釈(50μg/mL)し、その0.02mLを皮内に注射して15分後、注射部位に平均直径20mm以上の紅斑又は9mm以上の膨疹が生じた場合、又はショック等のアレルギー症状が生じた場合には陽性と判定する。なお、対照として、もう一方の腕に同量の日局生理食塩液を同じ方法で実施し比較する。 3. 本剤の点滴静注は、4時間以上かけて緩徐に行う。なお、特に投与開始時には、過敏反応等の副作用発現に十分注意する。
--------------	---

効能／効果	重症・中等症の再生不良性貧血。 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 本剤は次記の重症度分類による重症又は中等症の再生不良性貧血患者に使用する。 [再生不良性貧血の重症度分類、厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班] 重症: 骨髄が低形成で、少なくとも次記の2項目を満たすもの(顆粒球数<500/mm³、血小板数<20000/mm³、網赤血球数<20000/mm³)。 中等症: 少なくとも次記の2項目を満たすもの、但し、前記の重症に該当するものを除く(顆粒球数<1000/mm³、血小板数<50000/mm³、網赤血球数<60000/mm³)。 軽症: 重症・中等症以外のもの。
--------------	---

副作用	承認時: 調査症例数28例のうち24例(86%)の副作用発現を認めた。主なものは、発熱・熱感18例(64%)、悪寒15例(54%)、関節痛7例(25%)、頭痛7例(25%)、発疹・膨疹6例(21%)、徐脈3例(11%)等であった。 使用成績調査(2004年11月時点): 調査症例数99例中84例(85%)、383件の副作用が報告された。主なものは発熱50件(51%)、CRP上昇30件(30%)、ALT(GPT)上昇28件(28%)、血小板減少22件(22%)、白血球減少20件(20%)、AST(GOT)上昇19
------------	--

件(19%)、関節痛18件(18%)、悪寒14件(14%)、肝障害13件(13%)、発疹・蕁麻疹13件(13%)、頭痛12件(12%)、熱感9件(9%)、浮腫9件(9%)、悪心8件(8%)、脱力感5件(5%)、肺炎5件(5%)、LDH上昇5件(5%)、腰痛5件(5%)等であった。

1. 重大な副作用

- 1). ショック(頻度不明):アナフィラキシーショック等を起こすことがあるので、このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行う。
- 2). 感染症(13%):本剤の投与により白血球減少増悪がみられることがあるため、ウイルス、細菌、真菌等による重篤感染症(敗血症、肺炎等)が発現又は重篤感染症増悪(敗血症増悪、肺炎増悪等)することがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行う。
- 3). 血小板減少(5%):本剤の投与により、血小板減少が現れ出血傾向増悪する恐れがあるので、定期的に血小板数を測定し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

2. 重大な副作用(類薬)

- 1). 間質性肺炎、肺水腫:抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンの投与により、間質性肺炎、肺水腫が現れることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。
- 2). 出血傾向:抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンの投与により、紫斑、血尿、鼻血、皮下出血斑、肺出血、消化管出血等の出血傾向が現れることがあるので、定期的に血液検査を行い、出血傾向が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。
- 3). 重篤な肝障害:抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンの投与により、重篤な肝障害が現れることがあるので、定期的に血液検査を行い、黄疸や著しいトランスアミナーゼ上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。
- 4). 急性腎不全:静注用免疫グロブリンの投与により、急性腎不全が現れることが報告されているので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに、観察を十分に行い、腎機能検査値悪化(BUN値悪化、血清クレアチニン値悪化等)、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。なお、急性腎不全の危険性の高い患者においては、投与量及び投与速度を出来るだけ低くすることが望ましい。

3. その他の副作用:承認時28例と使用成績調査99例(2004年11月時点)における投与期間中及び投与期間終了後の副作用。

1). 投与期間中:

- (1). [投与期間中]過敏症:(10%未満)膨疹、関節痛、発疹[過敏症は、副腎皮質ホルモン剤等の併用で軽減される]。
- (2). [投与期間中]発熱及びインフルエンザ様症状:(10%以上)発熱、熱感、悪寒、頭痛、(10%未満)戦慄、関節痛、全身倦怠感、背部痛、項部のだるさ、下半身倦怠感、顔面潮紅、腰痛、骨の痛み、脱力感、胸痛・胸内苦悶[発熱及びインフルエンザ様症状は、副腎皮質ホルモン剤、解熱剤及び抗ヒスタミン剤等の併用で軽減される]。
- (3). [投与期間中]消化器:(10%未満)口腔内の痛み、しゃっくり、腹部膨満感、嘔吐、嘔気。
- (4). [投与期間中]肝臓:(10%以上)ALT上昇(GPT上昇)、(10%未満)肝障害、AST上昇(GOT上昇)、LDH上昇、ビリルビン上昇。
- (5). [投与期間中]循環器:(10%未満)血圧上昇、動悸、徐脈。
- (6). [投与期間中]その他:(10%以上)CRP上昇、(10%未満)冷感、帯状疱疹、浮腫。

2). 投与期間終了後:

- (1). [投与期間終了後]過敏症:(10%未満)発疹、血清病[過敏症は、副腎皮質ホルモン剤等の併用で軽減される]。
- (2). [投与期間終了後]発熱及びインフルエンザ様症状:(10%以上)発熱、関節痛、(10%未満)腰痛、悪寒、脱力感[発熱及びインフルエンザ様症状は、副腎皮質ホルモン剤、解熱剤及び抗ヒスタミン剤等の併用で軽減される]。
- (3). [投与期間終了後]消化器:(10%未満)急性膵炎、嘔吐、嘔気。
- (4). [投与期間終了後]肝臓:(10%未満)肝障害、AST上昇(GOT上昇)、ALT上昇(GPT上昇)。
- (5). [投与期間終了後]泌尿器:(10%未満)蛋白尿。
- (6). [投与期間終了後]その他:(10%未満)浮腫、CRP上昇、リンパ節腫脹、帯状疱疹。

使用上の注意

(禁忌)

1. 本剤投与歴又は他のウサギ血清製剤投与歴のある患者[ショックを起こす恐れがある]。
2. 本剤による皮内テストで陽性と判定された患者。
3. 重篤な感染症のある患者[本剤の免疫抑制作用により病状を悪化させる恐れがある]。
4. 妊婦又は授乳婦。
5. 弱毒生ワクチン投与中の患者。

(原則禁忌)

1. 悪性腫瘍の患者[本剤の免疫抑制作用により病状を悪化させる恐れがある]。
2. ウイルス感染症の患者[本剤の免疫抑制作用により病状を悪化させる恐れがある]。
3. 細菌感染症の患者[本剤の免疫抑制作用により病状を悪化させる恐れがある]。

4. 真菌感染症の患者〔本剤の免疫抑制作用により病状を悪化させる恐れがある〕。

（慎重投与）

1. 薬物過敏症の既往歴のある患者。
2. アレルギー素因のある患者。
3. 肝障害のある患者〔肝機能を悪化させる恐れがある〕。
4. 腎障害のある患者〔腎機能を悪化させる恐れがある〕。
5. 高齢者。
6. 小児等。

（重要な基本的注意）

1. 本剤は免疫抑制療法と再生不良性貧血患者の管理を十分に行える施設で豊富な経験を有する医師が使用する。
2. ショック等重篤な副作用が起こる可能性があるため、投与前にショック症状発現時の救急処置対策を考慮しておく。投与中は注意して使用し、医師が経過を十分観察する。ショック症状が現れた場合には速やかに投与を中止し適切な救急処置をとる。
3. 本剤の使用に際しては、投与前に皮内テストを実施する。
4. 本剤の投与前に感染症が認められた場合、感染症の治療を優先し、患者の状態が安定した後、本剤を投与する。また、本剤のリンパ球障害作用により、投与中並びに投与後に重篤な感染症（ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症等）が発症する場合があるので、適切な治療を行う。
5. 本剤投与の初期にインフルエンザ様症状（発熱・悪寒・頭痛等）が現れるので、その旨を患者にあらかじめ説明しておき、また、その間は患者を厳密に観察する。これらのインフルエンザ様症状（発熱・悪寒・頭痛等）を軽減させるため、あらかじめ副腎皮質ホルモン剤等を投与することが望ましく、また、解熱剤及び抗ヒスタミン剤の併用も本剤の初回投与時に頻発するこれらの症状を軽減する。
6. 本剤投与時に血小板数が減少し、出血傾向増悪する恐れがあるので、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与する。
7. 本剤投与に先立って本剤、ウサギ血清製剤の使用歴がないことを必ず確認する。本剤は、異種蛋白（ウサギ免疫グロブリン）であり、本剤による治療は1回限りと制限されている。本剤の再使用を防止するため、同封の医療機関用治療歴記録用紙に、患者名、使用量、使用期間、病院名・科名、担当医師名を記入し、治療歴として保存するとともに、患者さん用治療歴記録カードにも同様の内容を記入し、患者に保管を指示する〔医療機関用治療歴記録用紙（ブルー色）、患者さん用治療歴記録カード（ピンク色）〕。

（相互作用）

1. 併用禁忌：弱毒生ワクチン（おたふくかぜワクチン、麻しんワクチン、風しんワクチン及びおたふくかぜ・麻しん・風しんの混合ワクチン等）〔発病する恐れがあるので接種しない（本剤の免疫抑制作用による）〕。
2. 併用注意：免疫抑制剤（シクロスポリン等）〔過度の免疫抑制による感染症誘発の危険性があるので、併用する場合には慎重に投与する（免疫抑制作用が増強される可能性がある）〕。

（高齢者への投与）

高齢者では患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与する〔一般に高齢者では生理機能が低下している〕。

（妊婦・産婦・授乳婦等への投与）

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には投与しない〔妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立していない〕。

（小児等への投与）

1. 小児に投与する場合には、慎重に投与する〔使用経験が少ない〕。
2. 低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない〔使用経験がない〕。

（適用上の注意）

1. 注射液並びにその他の外観に異常を認めた場合には使用しない。
2. 日局生理食塩液以外の製剤と混注しない。
3. 本剤には防腐剤が含まれていないので、一部を使用した残液は再使用しない。
4. 凍結をさせ2～8℃で遮光保存する。なお、凍結させたものを使用しない。

（その他の注意）

1. 類薬を投与した再生不良性貧血患者において、骨髓異形成症候群へ移行したとの報告がある。
2. 腎移植患者において、本剤の投与後に一過性の網赤血球減少がみられたとの報告がある（海外）。

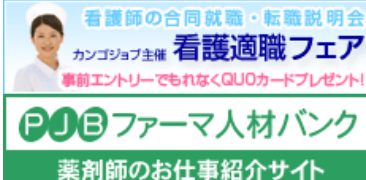
（吸引方法）

1. アルミキャップの切り取り部をはがしてゴム栓を露出させる。爪を使う場合は、損傷に注意。
2. ゴム栓を消毒する。
3. ゴム栓中央部分に注射針を垂直に刺して吸引する。

（保管上の注意）

遮光、2～8℃（禁凍結）。

 [goto Top](#)



看護師の合同就職・転職説明会
カンゴジョブ主催 **看護適職フェア**
事前エントリーでもれなくQJOCカードプレゼント！
PJB ファーマ人材バンク
薬剤師のお仕事紹介サイト

医療関係者・薬剤師・学生の方

再発抑制のがん免疫療法

科学的根拠に基づいたがん免疫療法。肝がんの再発リスクを81%減少！

www.aftvac.com/

あいち腰痛オペセンター

椎間板ヘルニア・一泊ヘルニア摘出術 腰痛・坐骨神経痛・脊柱管狭窄症

www.itoortho.or.jp/

不妊でも妊娠できたよ

間違いだらけの不妊治療、元気な赤ちゃんを自然妊娠で授かる方法とは

extra7.jp/baby/

V V



MEDCROSS
メドクロス
医療情報特化型検索エンジン"メドクロス"
医療情報検索
MEDCROSS
Google™
キーワードで探す
 検索



BUFFALO DIRECT
バッファローダイレクト
ニューアイテム続々入荷中!!
あのBUFFALOの直販サイト!!
バッファローダイレクト
アウトレット
あります。



私たちはカンボジアの子ども達を応援しています。
kamonohashi project

再発抑制のがん免疫療法

科学的根拠に基づいたがん免疫療法。肝がんの再発リスクを81%減少！

www.aftvac.com/

ルミンA送料無料・即納

創業80年の漢方・免疫相談薬局 ルミンA・漢方薬の服用相談OK。

www.rakuten.co.jp/satuma/736878

あいち腰痛オペセンター

椎間板ヘルニア・一泊ヘルニア摘出術 腰痛・坐骨神経痛・脊柱管狭窄症

www.itoortho.or.jp/



Ads by Google

Copyright © 2005 e-pharma All rights reserved.

当サイトは、Microsoft Internet Explorer 6.0 以上のブラウザでご覧ください。
他のブラウザをご使用の場合、動作に不具合が出る場合があります。



🔍 検索設定

データベース更新: 2009/4/13

Home ご利用にあたり リンク 運営 採用 お問い合わせ

肝臓癌の再発リスク81%減少

科学的根拠に基づいたがん免疫療法。肝臓がんでの再発抑制、延命効果も
www.aftvac.com/

抗がん剤治療副作用なら

がん治療でお悩みの方はココ 最新設備の安全、安心医院をご紹介します
podopia.net

抗がん剤・女性かつら相談

全国の病院、患者会、製薬会社と連携し、患者様の脱毛対策をお手伝い
www.katsura-ladys.com

V V

Ads by Google

医薬品情報 [サイト イーファーマ\(トップ\)](#) > [品名索引\(ふ\)](#) > 現表示ページ

> [薬効名索引\(腫瘍用薬\)](#)

商品名 **ブスルフェクス点滴静注用60mg**

薬品情報

添付文書情報

成分一致薬品

一般名	ブスルファン注射液	規格	60mg1管
薬効	4213 組織細胞機能用医薬品 腫瘍用薬 アルキル化剤 スルホン酸エステル系製剤	薬価	39542.00
区分	劇	製造メーカー	協和発酵キリン
販売メーカー	協和発酵キリン		

用法／用量

成人: 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ブスルファンとして1回0. 8mg/kgを生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和・調製して2時間かけて点滴静注する。本剤は6時間毎に1日4回、4日間投与する。なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。

小児: 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ブスルファンとして次の体重別の投与量を生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和・調製して2時間かけて点滴静注する。本剤は6時間毎に1日4回、4日間投与する。なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。

実体重9kg未満の場合: 本剤投与量1. 0mg/kg。

実体重9kg以上16kg未満の場合: 本剤投与量1. 2mg/kg。

実体重16kg以上23kg以下の場合: 本剤投与量1. 1mg/kg。

実体重23kg超34kg以下の場合: 本剤投与量0. 95mg/kg。

実体重34kg超の場合: 本剤投与量0. 8mg/kg。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- シクロホスファミドあるいはメルファランとの併用以外での有効性及び安全性は確立されていない。
- 肥満患者＜BMIが25以上＞では投与量が過多にならないように、標準体重から換算した投与量を考慮する。
- 薬液が血管外に漏れると組織障害を起こす恐れがあるので、中心静脈より投与する。

＜注射液の調製法及び投与法＞

本剤を10倍量の生理食塩液又は5%ブドウ糖液に添加し、十分に混和して使用する。なお、本剤は室温(約25℃)で用時調製し、希釈後に混濁又は結晶が認められる場合には使用しない。

希釈後は、安定性が低下するので、室温においては希釈調製から8時間以内に投与を終了する。投与に際しては、中心静脈カテーテルを留置して投与する。また、他の注射剤との配合又は混注は行わない。

効能／効果

- 同種造血幹細胞移植の前治療。
- ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、神経芽細胞腫における自家造血幹細胞移植の前治療。

副作用

＜国内臨床試験＞

国内臨床試験において、安全性評価対象29例(同種移植27例、自家移植2例)中、副作用は全ての被験者に認められた。主な副作用は口内炎・舌炎24例(82. 8%)、悪心23例(79. 3%)、嘔吐19例(65. 5%)、食欲不振19例(65. 5%)、下痢・軟便19例(65. 5%)、倦怠感15例(51. 7%)であった。重症度がGrade3以上で、発現頻度が5%以上であった副作用は、食欲不振14例(48. 3%)、悪心10例(34. 5%)、γ-GTP上昇9例(31. 0%)、ALT(GPT)上昇6例(20. 7%)、発熱性好中球減少症5例(17. 2%)、口内炎・舌炎4例(13. 8%)、嘔吐3例(10. 3%)、血糖上昇3例(10. 3%)、血清カリウム低下3例(10. 3%)、血圧上昇2例(6. 9%)、下痢・軟便2例(6. 9%)、血清アルブミン低下2例

(6. 9%)、発熱2例(6. 9%)であった。

＜海外臨床試験＞(成人)

成人を対象とした海外臨床試験において、安全性評価対象103例(同種移植61例、自家移植42例)中、副作用は全ての被験者に認められた。同種移植において、主な副作用は悪心57例(93. 4%)、口内炎・舌炎57例(93. 4%)、嘔吐54例(88. 5%)、食欲不振40例(65. 6%)、下痢・軟便39例(63. 9%)、血清マグネシウム低下32例(52. 5%)であった。重症度がGrade3以上で、発現頻度が5%以上であった副作用は、食欲不振24例(39. 3%)、ビリルビン上昇18例(29. 5%)、口内炎・舌炎16例(26. 2%)、血糖上昇5例(8. 2%)、静脈閉塞性肝疾患4例(6. 6%)、ALT(GPT)上昇4例(6. 6%)、悪心4例(6. 6%)であった。一方、自家移植において、主な副作用は悪心39例(92. 9%)、口内炎・舌炎36例(85. 7%)、嘔吐35例(83. 3%)、下痢・軟便25例(59. 5%)、発熱24例(57. 1%)であった。重症度がGrade3以上で、発現頻度が5%以上であった副作用は、食欲不振7例(16. 7%)、ビリルビン上昇4例(9. 5%)、口内炎・舌炎4例(9. 5%)であった。

＜海外臨床試験＞(小児)

小児を対象とした海外臨床試験において、安全性評価対象55例(同種移植28例、自家移植27例)中、副作用は46例(83. 6%)に認められた。同種移植において、28例中19例(67. 9%)に副作用が認められ、主な副作用は口内炎・舌炎13例(46. 4%)、ALT(GPT)上昇9例(32. 1%)、食欲不振9例(32. 1%)、AST(GOT)上昇8例(28. 6%)、 γ -GTP上昇8例(28. 6%)、嘔吐6例(21. 4%)であった。重症度がGrade3以上で、発現頻度が5%以上であった副作用は、食欲不振9例(32. 1%)、 γ -GTP上昇5例(17. 9%)、ALT(GPT)上昇4例(14. 3%)、発熱性好中球減少症4例(14. 3%)、肝腫大3例(10. 7%)、口内炎・舌炎3例(10. 7%)であった。一方、自家移植において、27例中27例(100%)に副作用が認められ、主な副作用は口内炎・舌炎27例(100%)、嘔吐19例(70. 4%)、食欲不振18例(66. 7%)、下痢・軟便16例(59. 3%)、AST(GOT)上昇15例(55. 6%)、ALT(GPT)上昇14例(51. 9%)、腹痛14例(51. 9%)、発熱13例(48. 1%)、 γ -GTP上昇9例(33. 3%)、発熱性好中球減少症8例(29. 6%)、悪心6例(22. 2%)、腹水6例(22. 2%)であった。重症度がGrade3以上で、発現頻度が5%以上であった副作用は、口内炎・舌炎21例(77. 8%)、食欲不振18例(66. 7%)、発熱性好中球減少症8例(29. 6%)、発熱8例(29. 6%)、下痢・軟便7例(25. 9%)、肝腫大5例(18. 5%)、腹痛4例(14. 8%)、AST(GOT)上昇2例(7. 4%)、ビリルビン上昇2例(7. 4%)、胸水2例(7. 4%)、嘔吐2例(7. 4%)、吐血2例(7. 4%)であった。なお、移植合併症に関する検討において、静脈閉塞性肝疾患が同種移植で2例(7. 1%)及び自家移植で4例(14. 8%)に発現した。また、有害事象として、同種移植28例のうち14例(50. 0%)に移植片対宿主病が発現した。

1. 重大な副作用

- 1). 静脈閉塞性肝疾患(7. 5%): 静脈閉塞性肝疾患が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行う。
- 2). 感染症及び出血等: 本剤投与後は重度骨髄抑制状態となり、その結果感染症(22. 5%)及び出血(頻度不明)等を引き起こし、致命的となることがあるので、本剤の投与後は患者の状態を十分に把握して適切な処置を行う。
- 3). ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明): ショック、アナフィラキシー様症状が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。
- 4). 痙攣(頻度不明): ブスルファンは髄液移行性が高く、あらかじめ抗痙攣薬が投与されていない場合は10%以上の患者で痙攣が起こるとの報告がある。国内及び海外臨床試験(成人)ではあらかじめフェニトインが投与され、132例中1例に痙攣が発現した。海外臨床試験(小児)ではあらかじめベンゾジアゼピン系の抗痙攣薬が投与され、55例中2例に痙攣が発現した。
- 5). 肺胞出血・喀血、間質性肺炎、呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群(5%未満): 肺胞出血・喀血、間質性肺炎、呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。
- 6). 心筋症(頻度不明): 心筋症が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。
- 7). 胃腸障害: 口内炎・舌炎(84. 0%)、嘔吐(71. 1%)、悪心(68. 4%)、食欲不振(56. 1%)、下痢・軟便(54. 5%)が高頻度に現れるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行う。

2. その他の副作用: 次のような症状が現れた場合には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行う。

〔国内〕

- 1). 肝臓: (20%以上) Al-P上昇、ALT上昇(GPT上昇)、AST上昇(GOT上昇)、LDH上昇、 γ -GTP上昇、肝機能異常、(5-20%未満)ビリルビン上昇。
- 2). 血液: (5-20%未満) APTT延長、FDP上昇、発熱性好中球減少症、(5%未満) アンチロンピン3低下、血栓性微血管症、血中フィブリノゲン上昇、白血球増多。
- 3). 免疫: (20%以上) 移植片対宿主病、(5-20%未満) 免疫グロブリン低下、(5%未満) 生着症候群、骨髄移植拒絶反応。
- 4). 呼吸器: (20%以上) 咽喉頭疼痛、(5-20%未満) 咽喉頭不快感、咳嗽、鼻出血、鼻漏、(5%未満) 咽頭紅斑、胸水、上気道炎、嚔声。

- 5). 循環器: (5ー20%未満) 血圧上昇、(5%未満) 徐脈。
- 6). 消化器: (20%以上) 腹痛、(5ー20%未満) 口腔内痛、痔核、消化不良、腹部不快感、肛門周囲異常、(5%未満) マロリー・ワイス症候群、胃酸過多、胃前庭部毛細血管拡張症、口内乾燥、歯肉出血、出血性胃炎、舌苔、腸炎、腹部膨満。
- 7). 精神・神経系: (20%以上) 頭痛、(5ー20%未満) 眩暈、(5%未満) 情動不安。
- 8). 腎臓・泌尿器: (5ー20%未満) 血清クレアチニン上昇、血尿、出血性膀胱炎、蛋白尿、膀胱炎、(5%未満) BUN上昇、BUN低下、腎機能障害、前立腺炎、排尿困難。
- 9). 皮膚: (20%以上) 脱毛、(5ー20%未満) 皮膚そう痒症、紅斑、皮膚色素沈着、発疹、(5%未満) 皮下出血、皮脂欠乏症、皮膚落屑。
- 10). 代謝: (20%以上) 血清アルブミン低下、血清総蛋白低下、血糖上昇、(5ー20%未満) 血清カリウム低下、血清カルシウム低下、血清ナトリウム低下、血清マグネシウム低下、血清リン上昇、血清リン低下、(5%未満) トリグリセリド上昇、血清カリウム上昇、血清クロル上昇、血清クロル低下、血清ナトリウム上昇、電解質失調。
- 11). 筋骨格: (5ー20%未満) 関節痛、頸部痛、四肢痛、背部痛、(5%未満) 顎痛、筋痛。
- 12). 感覚器: (20%以上) 味覚異常、(5ー20%未満) 口内異常感。
- 13). 眼: (5%未満) 角膜炎、眼そう痒、眼球乾燥、眼充血、眼瞼炎、結膜炎、羞明。
- 14). その他: (20%以上) 倦怠感、発熱、(5ー20%未満) CRP上昇、体重減少、浮腫、(5%未満) ほてり・潮紅、圧迫感、胸痛、胸部不快感、灼熱感、体重増加、白血球AIーP上昇。

[海外(成人): 同種移植]

- 1). 肝臓(同種移植): (20%以上) ALT上昇(GPT上昇)、ビリルビン上昇、(5ー20%未満) AIーP上昇、AST上昇(GOT上昇)、黄疸、(5%未満) LDH上昇、肝腫大、門脈圧亢進症。
- 2). 血液(同種移植): (5%未満) APTT延長、プロトロンビン時間延長、凝血異常、血中フィブリノゲン低下、脾腫。
- 3). 免疫(同種移植): (5ー20%未満) 移植片対宿主病。
- 4). 呼吸器(同種移植): (5ー20%未満) ラ音、咽喉頭疼痛、(5%未満) 咳嗽、呼吸音減弱、呼吸困難、鼻乾燥、鼻出血、鼻閉、鼻漏、副鼻腔瘻血、副鼻腔不快感、無気肺、嚥下性肺炎。
- 5). 循環器(同種移植): (5%未満) 血圧低下、心拡大、起立性低血圧。
- 6). 消化器(同種移植): (20%以上) 腹痛、(5ー20%未満) 肛門周囲異常、便秘、腹部膨満、消化不良、(5%未満) しゃっくり、胃腸出血、鼓腸、口腔内痛、口腔粘膜出血、口内水疱、痔核、食道炎、食道痛、食道不快感、舌苔、唾液過多、腸雑音異常、直腸出血、吐血、腹水、腹部不快感、嚥下障害。
- 7). 精神・神経系(同種移植): (20%以上) 頭痛、(5ー20%未満) 不眠症、情動不安、(5%未満) 眩暈、肝性脳症、激越、錯乱状態、失見当識、振戦、脳出血、譫妄。
- 8). 腎臓・泌尿器(同種移植): (5ー20%未満) 乏尿、血清クレアチニン上昇、(5%未満) BUN上昇、血尿、出血性膀胱炎、腎機能障害、多尿、尿意切迫、排尿困難、膀胱痛。
- 9). 皮膚(同種移植): (5ー20%未満) 皮下出血、発疹、脱毛、(5%未満) 皮膚そう痒症、紅斑、皮膚乾燥、皮膚障害。
- 10). 代謝(同種移植): (20%以上) 血清カリウム低下、血清カルシウム低下、血清マグネシウム低下、血糖上昇、(5ー20%未満) 体液貯留、血清リン低下、(5%未満) 血清アルブミン低下、血清カリウム上昇、血清ナトリウム低下、脱水。
- 11). 筋骨格(同種移植): (5%未満) 関節痛、筋痛、筋痙攣、骨痛、四肢痛、背部痛。
- 12). 感覚器(同種移植): (5%未満) 口内異常感、耳痛、耳鳴、味覚異常。
- 13). 眼(同種移植): (5%未満) 強膜浮腫、結膜出血、霧視。
- 14). その他(同種移植): (20%以上) 倦怠感、発熱、(5ー20%未満) 浮腫、脱力、体重減少、(5%未満) ほてり・潮紅、悪寒、灼熱感、体重増加、粘膜過形成、不正子宮出血、冷感、陰出血。

[海外(成人): 自家移植]

- 1). 肝臓(自家移植): (5ー20%未満) ALT上昇(GPT上昇)、ビリルビン上昇、(5%未満) AIーP上昇、AST上昇(GOT上昇)、黄疸。
- 2). 呼吸器(自家移植): (5ー20%未満) 咽喉頭疼痛、咽喉紅斑、鼻閉、(5%未満) 咽喉乾燥、呼吸音減弱、呼吸困難、鼻出血。
- 3). 循環器(自家移植): (5ー20%未満) 頻脈、(5%未満) 起立性低血圧、血圧低下。
- 4). 消化器(自家移植): (5ー20%未満) 消化不良、腹痛、肛門周囲異常、(5%未満) しゃっくり、胃炎、口腔粘膜出血、痔核、食道炎、舌苔、唾液過多、腹水、腹部膨満、便秘、嚥下障害。
- 5). 精神・神経系(自家移植): (5ー20%未満) 眩暈、情動不安、頭痛、(5%未満) しびれ感、悪夢、不眠症。
- 6). 腎臓・泌尿器(自家移植): (5ー20%未満) 血清クレアチニン上昇、(5%未満) 血尿、排尿困難、乏尿。
- 7). 皮膚(自家移植): (5ー20%未満) 脱毛、発疹、皮下出血、(5%未満) 紅斑。
- 8). 代謝(自家移植): (20%以上) 血清マグネシウム低下、(5ー20%未満) 血清カリウム低下、血清カルシウム低下、血清リン低下、血糖上昇、(5%未満) 血清アルブミン低下、血清ナトリウム低下、血清リン上昇、血清総蛋白低下、体液貯留、尿酸上昇。
- 9). 筋骨格(自家移植): (5%未満) 関節痛、顔面痛、筋痛。
- 10). 眼(自家移植): (5%未満) 霧視。

11). その他(自家移植):(20%以上)倦怠感、発熱、(5-20%未満)ほてり・潮紅、脱力、浮腫、(5%未満)悪寒、体重減少、体重増加。

[海外(小児):同種移植]

- 1). 肝臓(小児の同種移植):(20%以上)ALT上昇(GPT上昇)、AST上昇(GOT上昇)、 γ -GTP上昇、(5-20%未満)Al-P上昇、ビリルビン上昇、肝腫大。
- 2). 血液(小児の同種移植):(5-20%未満)発熱性好中球減少症、(5%未満)脾腫。
- 3). 消化器(小児の同種移植):(5-20%未満)腹水、腹痛、(5%未満)メレナ、直腸炎、吐血、脾炎。
- 4). 精神・神経系(小児の同種移植):(5%未満)眩暈。
- 5). 腎臓・泌尿器(小児の同種移植):(5%未満)出血性膀胱炎。
- 6). 皮膚(小児の同種移植):(5%未満)紅斑、発疹。
- 7). その他(小児の同種移植):(5-20%未満)体重増加、脱力、(5%未満)倦怠感、発熱。

[海外(小児):自家移植]

- 1). 肝臓(小児の自家移植):(20%以上)ALT上昇(GPT上昇)、AST上昇(GOT上昇)、 γ -GTP上昇、(5-20%未満)ビリルビン上昇、肝腫大、(5%未満)黄疸、肝臓痛、門脈狭窄。
- 2). 血液(小児の自家移植):(20%以上)発熱性好中球減少症、(5%未満)有熱性骨髓無形成、脾腫。
- 3). 呼吸器(小児の自家移植):(5-20%未満)胸水、鼻出血、(5%未満)呼吸困難、頻呼吸。
- 4). 循環器(小児の自家移植):(5%未満)頻脈。
- 5). 消化器(小児の自家移植):(20%以上)腹水、腹痛、(5-20%未満)直腸炎、吐血、(5%未満)胃炎、鼓腸、蛋白漏出性胃腸症、裂肛。
- 6). 精神・神経系(小児の自家移植):(5-20%未満)情動不安。
- 7). 腎臓・泌尿器(小児の自家移植):(5%未満)血尿、尿閉、乏尿。
- 8). 皮膚(小児の自家移植):(5-20%未満)紅斑、皮膚色素沈着、皮膚落屑、(5%未満)発疹、皮下出血。
- 9). 代謝(小児の自家移植):(5%未満)血清アルブミン低下、血清カリウム低下、血清ナトリウム低下、血清マグネシウム低下。
- 10). 筋骨格(小児の自家移植):(5%未満)殿部痛。
- 11). 感覚器(小児の自家移植):(5%未満)耳痛。
- 12). その他(小児の自家移植):(20%以上)発熱、(5-20%未満)倦怠感、体重増加、脱力、浮腫、(5%未満)悪寒、疼痛。

使用上の注意

(警告)

1. 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植に十分な知識と経験を持つ医師のもとで、適切と判断される患者にのみ実施する。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与する。
2. 本剤を小児に投与する場合には、小児の癌化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで実施する。
3. 本剤の使用にあたっては、本剤及び併用薬剤の添付文書を熟読し、慎重に患者を選択する。

(禁忌)

1. 重症感染症を合併している患者[感染症が増悪し致命的となることがある]。
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人。

(慎重投与)

1. 肝機能障害のある患者。
2. 腎機能障害のある患者[腎機能障害が増悪する恐れがある]。
3. 心機能障害のある患者[心機能障害が増悪する恐れがある]。
4. 肺障害のある患者[肺障害が増悪する恐れがある]。
5. 感染症を合併している患者[感染症が増悪し致命的となることがある]。
6. 高齢者。

(重要な基本的注意)

1. 本剤の使用にあたっては、患者の状態及び臓器機能(心、肺、肝、腎等)を十分検討し、造血幹細胞移植を実施可能と判断される患者にのみ投与し、次の事項について特に注意する。
 - 1). 本剤の投与中は心電図、血圧及び尿量等のモニターを行う。また、投与後は定期的に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)及び尿量のモニター等を行う。
 - 2). 本剤の投与後は患者の状態十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、抗菌剤投与等の感染症対策を行い、適切な無菌管理を行う。
 - 3). 本剤の投与後は輸血及び造血因子の投与等適切な支持療法を行う。

2. 本剤の投与により痙攣を起こす可能性があるため、あらかじめ抗痙攣薬の使用を考慮するなどの適切な措置を講ずる。
3. 本剤を使用する場合には、静脈閉塞性肝疾患の発現に注意し、静脈閉塞性肝疾患の症状として現れる体重増加、肝腫大又は肝圧痛、腹水、黄疸等に注意する。

(相互作用)

併用注意: イトラコナゾール、メロニダゾール[本剤の血漿中濃度が上昇し本剤の作用が増強することがある(機序は不明であるが、本剤の血漿中濃度を上昇させることがある)]。

(高齢者への投与)

高齢者への投与の有効性・安全性は確立していない[使用経験がない]。

(妊婦・産婦・授乳婦等への投与)

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しない[動物実験(マウス、ラット、ウサギ)で胎仔筋骨格系異常、胎仔性腺発育障害、胎仔体重減少・胎仔体長減少及び胎仔生殖機能への影響あるいは出生仔筋骨格系異常、出生仔性腺発育障害、出生仔体重減少・出生仔体長減少及び出生仔生殖機能への影響が認められたとの報告がある]。
2. 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させる[授乳中の投与に関する安全性は確立していない]。

(小児等への投与)

小児55例(年齢0～18歳未満)を対象とした海外臨床試験において、小児に特徴的な副作用と考えられる症状等は認められなかった。本剤を前治療薬として用いた造血幹細胞移植を小児に施行するにあたっては、成長障害等の可能性を十分に考慮した上で行う。

(過量投与)

本剤の過量投与に関する情報は乏しく、本剤に対する解毒剤あるいは過量投与に対する確立された処置方法はないため、用法・用量に定められている投与量を超えて投与しない。なお、ブスルファンは透析により除去可能であるとの報告があることから、過量投与の場合透析を考慮する。

(適用上の注意)

1. 投与経路: 直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による局所組織障害を起こすことがあるので、必ず中心静脈からの点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しない。
2. 調製時
 - 1). 本剤は10倍量の生理食塩液又は5%ブドウ糖液に添加し、十分に混和して使用する。
 - 2). 本剤は室温(約25℃)で用時調製し、調製から8時間以内に投与を終了する。
 - 3). 調製後に混濁又は結晶が認められる場合は使用しない。
 - 4). ポリカーボネート製の容器・シリンジ等及びポリエーテルスルホン製のシリンジフィルターは使用しない。
3. 投与時
 - 1). 他の注射剤・生理食塩液・5%ブドウ糖液以外との配合又は混注は行わない。
 - 2). 中心静脈カテーテルを留置して投与する。
 - 3). インラインフィルターを用いて、又は点滴用セットにフィルターを装着して本剤を投与する場合は、ポリエーテルスルホン製、ポリスルホン製又はポリエステル製のフィルターのものを使用する。
 - 4). ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、そのコネクター部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので注意する。
4. 投与速度: 本剤の投与においては希釈調製された全量が1回2時間で投与されるよう、持続注入ポンプを用いて点滴静脈注射する(急速静脈内投与を行わない)。

(その他の注意)

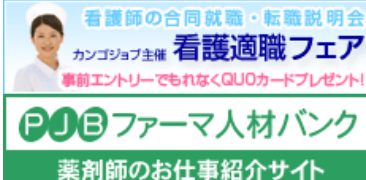
1. ブスルファンは、遺伝毒性が報告されている。
2. 添加物であるN, N-ジメチルアセトアミド(DMA)については、海外臨床試験において、肝トランスアミナーゼ上昇を伴う肝毒性及び幻覚等の神経毒性が報告されている。また、ラットでのDMA2g/kgの単回腹腔内投与、1g/kgの経皮投与において胎仔催奇形性が認められたとの報告がある。
3. ブスルファン投与により、動物実験において雄ラットの不妊誘発、精子形成障害、また、マウスの卵母細胞減少が認められたとの報告がある。
4. ブスルファン投与により、動物実験(マウス、ラット)において癌原性が示唆されたとの報告がある。また、ブスルファンを投与した患者に二次発癌が認められたとの報告がある。

(取扱い上の注意)

1. 本剤は調製後、できるだけ速やかに使用する。
2. 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋、マスク、防護メガネ等を着用し、十分に注意する。皮膚、粘膜、眼等に本溶液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗う。

(保管上の注意)
2～8℃。

 [goto Top](#)



看護師の合同就職・転職説明会
カンゴジョブ主催 **看護適職フェア**
事前エントリーでもれなくQJOCカードプレゼント!

PJB ファーマ人材バンク
薬剤師のお仕事紹介サイト

医療関係者・薬剤師・学生の方

[抗がん剤治療副作用なら](#)

がん治療でお悩みの方はココ 最新設備の安全、安心医院をご紹介
podopia.net

[肝臓癌の再発リスク81%減少](#)

科学的根拠に基づいたがん免疫療法。肝臓がんでの再発抑制、延命効果も
www.aftvac.com/

[この吐き気って何なの](#)

原因不明の吐き気の原因や対処法を 漢方や医療など様々な角度から学ぶ
curashi.jp



医療情報特化型検索エンジン"メドクロス"

医療情報検索
MEDCROSS

Google™

キーワードで探す



ニューアイテム続々入荷中!!
あのBUFFALOの直販サイト!!
バッファローダイレクト

アウトレット
あります。



私たちはカンボジアの子ども達を応援しています。

kamonohashi project

抗がん剤治療副作用なら がん治療でお悩みの方はココ 最新設備の 安全、安心医院をご紹介 podopia.net	肝臓癌の再発リスク81%減少 科学的根拠に基づいたがん免疫療法。肝 臓がんでの再発抑制、延命効果も www.aftvac.com/	肝臓の健康が気になる方に 76%の方が効果を実感!アミノ酸などしじみ の栄養を凝縮-無料サンプル実施 www.sizenshokken.co.jp
---	---	--

V V Ads by Google

Copyright © 2005 e-pharma All rights reserved.

当サイトは、Microsoft Internet Explorer 6.0 以上のブラウザでご覧ください。
 他のブラウザをご使用の場合、動作に不具合が出る場合があります。

抗がん剤治療副作用なら

がん治療でお悩みの方はココ 最新設備の
安全、安心医院をご紹介
podopia.net

自然妊娠の法則

18年不妊の私が2ヶ月で自然妊娠 この方法できちんと排卵
iimonozyouhoukan.web.fc2.com/ninsin

貧血に生理中でもならない

経血量がすぐに激減する 婦人科では教えてくれなかった方法
sayonara-i.sakura.ne.jp

VV

[医薬品情報 サイト イーファーマ\(トップ\)](#) > [品名索引\(ふ\)](#) > 現表示ページ
> [薬効名索引\(腫瘍用薬\)](#)

Ads by Google

商品名 **フルダラ静注用50mg**

薬品情報

添付文書情報

成分一致藥

一般名	リン酸フルダラビン注射用	規格	50mg1瓶
薬効	4229 組織細胞機能用医薬品 腫瘍用薬 代謝拮抗剤 その他の代謝拮抗剤	薬価	37131.00
区分	劇	製造メーカー	バイエル薬品
販売メーカー	バイエル薬品		

用法／用量

1. 貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病：フルダラビンリン酸エステルとして、1日量 $20\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を5日間連日点滴静注（約30分）し、23日間休薬する。これを1クールとし、投薬を繰り返す。なお、投与量は症状により適宜増減する。
 2. 同種造血幹細胞移植の前治療：フルダラビンリン酸エステルとして、1日量 $30\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を6日間連日点滴静注（約30分）する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減する。
- ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
1. 慢性リンパ性白血病において、腎機能低下している患者（クレアチニンクリアランスが $30\sim 70\text{mL}/\text{分}$ ）では、腎機能の低下に応じて次のような目安（クレアチニンクリアランス $70\text{mL}/\text{分}$ ：投与量 $18\text{mg}/\text{m}^2$ 、クレアチニンクリアランス $50\text{mL}/\text{分}$ ：投与量 $14\text{mg}/\text{m}^2$ 、クレアチニンクリアランス $30\text{mL}/\text{分}$ ：投与量 $12\text{mg}/\text{m}^2$ ）により投与量を減量し、安全性を確認しながら慎重に投与する。
 2. 慢性リンパ性白血病への本剤投与にあたっては、好中球、血小板等の変動に十分留意し、前クールにおいて、高度の骨髄抑制が認められなかった場合に限り増量（最大 $25\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ ）を考慮する。
 3. 同種造血幹細胞移植の前治療においては、他の抗悪性腫瘍剤や全身放射線照射と併用する。
 4. 小児における本剤の同種造血幹細胞移植の前治療としての有効性及び安全性は確立していない[使用経験が限られている]。
 5. 本剤は、通常2.5mLの注射用水にて溶解し（フルダラビンリン酸エステル $20\text{mg}/\text{mL}$ ）、体表面積より計算した必要量をとり、日局生理食塩液 100mL 以上に希釈する。

効能／効果

1. 貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病。
2. 次記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療：急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫。
- ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
- 慢性リンパ性白血病において、本剤の対象は、未治療例の場合、原疾患の進展に起因する貧血又は血小板減少を伴う慢性リンパ性白血病患者（Rai分類でハイリスク群又はBinet分類でB又はC期）であり、既治療例の場合、少なくとも一種類の標準的なアルキル化剤を含む治療に無効又は進行性の慢性リンパ性白血病患者である。

副作用

慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床試験において、総症例41例中、40例(97.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な自覚症状は発熱11件(26.8%)、悪心5件(12.2%)、疲労5件(12.2%)、脱力感5件(12.2%)、嘔吐3件(7.3%)等であった。主な臨床検査値異常は好中球減少25件(61.0%)、血小板減少21件(51.2%)、ヘモグロビン減少15件(36.6%)、赤血球減少14件(34.1%)等であった(承認時)。

1. 重大な副作用

- 1). 骨髓抑制(頻度不明): 汎血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少等が現れる又は汎血球減少増悪、好中球減少増悪、血小板減少増悪、ヘモグロビン減少増悪、赤血球減少増悪等が現れることがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行う。
 - 2). 間質性肺炎(頻度不明): 間質性肺炎が現れることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、咳、発熱等の症状が認められた場合には速やかにX線検査を行い、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う。
 - 3). 精神神経障害(頻度不明): 錯乱、昏睡、興奮、痙攣発作、末梢神経障害等の精神神経障害が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。
 - 4). 腫瘍崩解症候群(頻度不明): 腫瘍崩解症候群(初期症状: 側腹部痛、血尿)が現れることがあり、この合併症は高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、血尿及び腎不全を伴うことがあるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行う(本剤の治療効果が投与開始後1週間で現れることがあるので、腫瘍崩解症候群の危険性のある患者では予防措置を講じる)。
 - 5). 重症日和見感染(頻度不明): 敗血症、肺炎等の重症日和見感染が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の投与など適切な処置を行う。
 - 6). 自己免疫性溶血性貧血(頻度不明): 致命的自己免疫性溶血性貧血が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、輸血(放射線照射血)、副腎皮質ホルモン剤の投与など適切な処置を行う。
 - 7). 自己免疫性血小板減少症(頻度不明): 自己免疫性血小板減少症が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行う。
 - 8). 赤芽球癆(頻度不明): 赤芽球癆が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行う。
 - 9). 消化管出血(頻度不明): 消化管出血が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。
 - 10). 出血性膀胱炎(頻度不明): 出血性膀胱炎が現れることがあるので、観察を十分に行い、血尿が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行う。
 - 11). 重篤な皮膚障害(頻度不明): 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)が現れることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜発疹、口内炎等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。
 - 12). 心不全(頻度不明): 心不全が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。
2. その他の副作用: 次記の副作用が現れることがあるので、このような場合には適切な処置を行う。
- 1). 呼吸器: (0. 1～5%未満) 咳、喘鳴、呼吸障害、呼吸困難、低酸素(低酸素症)[慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床試験における頻度]、(頻度不明) 上気道炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、アレルギー性鼻炎。
 - 2). 消化器: (5%以上) 悪心、嘔吐、(0. 1～5%未満) 便秘、口唇疱疹[慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床試験における頻度]、(頻度不明) 食欲不振、下痢、口内炎、胃部不快感、腹痛、消化不良。
 - 3). 精神神経系: (5%以上) 脱力感、(0. 1～5%未満) 下肢知覚異常、手指感覚異常[慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床試験における頻度]、(頻度不明) 視力障害、視神経炎、視神経障害、下垂垂、頭痛、不眠、眩暈、感覚減退(しびれ)。
 - 4). 循環器: (0. 1～5%未満) 不整脈、脈拍数増加[慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床試験における頻度]、(頻度不明) 浮腫、動悸。
 - 5). 代謝異常: (頻度不明) 代謝性アシドーシス、酵素素変化。
 - 6). 肝臓: (5%以上) LDH上昇、AST上昇(GOT上昇)、ALT上昇(GPT上昇)、総ビリルビン上昇、(0. 1～5%未満) 黄疸、ALP上昇、γ-GTP上昇、血清総蛋白減少、血清アルブミン低下[慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床試験における頻度]、(頻度不明) ウロビリノ尿。
 - 7). 皮膚: (0. 1～5%未満) 皮膚そう痒症[慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床試験における頻度]、(頻度不明) 発疹、表皮剥離。
 - 8). 腎臓: (5%以上) BUN上昇、蛋白尿、(0. 1～5%未満) クレアチニン上昇[慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床試験における頻度]、(頻度不明) 高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、高カリウム血症、低ナトリウム血症。
 - 9). 泌尿器: (頻度不明) 尿中結晶。
 - 10). その他: (5%以上) 発熱、疲労、(0. 1～5%未満) 疼痛、水痘、体重減少[慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床試験における頻度]、(頻度不明) 悪寒、倦怠感、腰痛、CRP上昇、筋肉痛、神経痛、味覚異常、多汗、潮紅。

使用上の注意 (警告)

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与す

る。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与する。同種造血幹細胞移植の前治療として本剤を使用する場合には、同種造血幹細胞移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、適切と判断される症例についてのみ投与する。

2. 骨髄抑制により感染症増悪・感染症が発現又は出血傾向増悪・出血傾向が発現等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察する。

3. 遷延性のリンパ球減少により、重症免疫不全増悪又は重症免疫不全が発現する可能性があるため、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行う。

4. 致命的自己免疫性溶血性貧血が報告されているので、自己免疫性溶血性貧血の既往歴の有無、クームス試験の結果に拘わらず、溶血性貧血の兆候について綿密な検査を行う。

5. 放射線非照射血の輸血により移植片対宿主病（GVHD: graft versus host disease）が現れることがあるため、本剤による治療中又は治療後の患者で輸血を必要とする場合は、照射処理された血液を輸血する。

6. ペントスタチンとの併用により致命的な肺毒性が報告されているため併用しない。

なお、本剤使用にあたっては、本剤及び併用薬剤の添付文書を熟読し、慎重に患者を選択する。

（禁忌）

1. 重篤な腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス＜24時間蓄尿により測定＞が30mL／分未満の患者）〔本剤は腎から排泄されるため、排泄遅延により副作用が強く現れる恐れがある〕。

2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性。

3. ペントスタチン投与中の患者。

4. フルダラビンリン酸エステルにより溶血性貧血を起こしたことのある患者〔重篤な溶血性貧血を起こす恐れがある〕。

5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。

6. 重症感染症を合併している患者〔特に同種造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は、感染症が増悪し致命的となる可能性がある〕。

（慎重投与）

1. 腎機能低下している患者（クレアチニンクリアランスが30～70mL／分の患者）〔副作用が強く現れる恐れがある〕。

2. 感染症を合併している患者〔骨髄抑制により感染症が増悪する恐れがある〕。

3. 肝障害のある患者〔症状を悪化させる恐れがある〕。

（重要な基本的注意）

1. 骨髄抑制により感染症増悪・感染症が発現又は出血傾向増悪・出血傾向が発現等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行う。また、使用が長期間にわたると副作用が強く現れ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行う。

2. 遷延性のリンパ球減少（特にCD4陽性リンパ球の減少）により、重症免疫不全増悪又は重症免疫不全が発現する可能性があるため、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行う（異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うとともに、カンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスチス・カリニ等による重症日和見感染に注意する）。また、日和見感染の発現を抑制するため、あらかじめ適切な措置を講ずる。

3. 生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮する。

4. 同種造血幹細胞移植の前治療薬として本剤を用いる際には、患者の状態及び臓器機能（心、肺、肝、腎等）を十分検討し、同種造血幹細胞移植を実施可能と判断される患者にのみ投与し、次の事項について特に注意する。

1). 同種造血幹細胞移植の前治療薬として本剤を用いる際には、本剤の投与後は患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、抗菌剤投与等の感染症対策を行い、適切な無菌管理を行う。

2). 同種造血幹細胞移植の前治療薬として本剤を用いる際には、本剤の投与後は輸血及び造血因子の投与等適切な支持療法を行う。

（相互作用）

1. 併用禁忌：ペントスタチン＜コホリン＞〔致命的な肺毒性が発現することがある（機序は不明）〕。

2. 併用注意：

1). シタラビン〔骨髄抑制等の副作用が増強する恐れがある（in vivo試験及びin vitro試験において、シタラビンの活性代謝物であるara-CTPの細胞内濃度の上昇が認められている）〕。

2). 他の抗悪性腫瘍剤〔骨髄抑制等の副作用が増強する恐れがある（共に骨髄抑制作用

を有する)]]。

(高齢者への投与)

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、本剤投与前に患者の状態及び臓器機能を十分検討し確認し、投与開始後は、患者の状態を慎重に観察する。

(妊婦・産婦・授乳婦等への投与)

1. 胎児毒性及び催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない[妊娠中に本剤の投与を受けた患者で奇形児を出産したとの報告がある]。
2. 授乳中の女性に投与すること为避免、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させる[動物実験で乳汁中に移行することが認められている]。

(小児等への投与)

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない[使用経験が限られている]。

(過量投与)

外国の急性白血病を対象とした臨床試験で、過量投与により失明、昏睡などの重篤な精神神経障害の発現が報告されている。

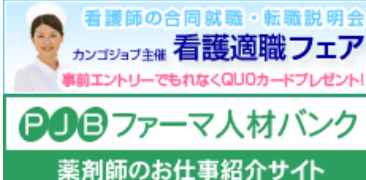
(適用上の注意)

1. 投与経路: 静脈内にのみ投与する。
2. 投与時: 調製後は速やかに使用する。
3. 調製方法: 本剤は、通常2.5mLの注射用水にて溶解し(フルダラビンリン酸エステル20mg/mL)、体表面積より計算した必要量を取り、日局生理食塩液100mL以上に希釈する。
4. 腎機能低下が疑われる患者ではクレアチニンクリアランスを測定し、クレアチニンクリアランスが30~70mL/分の場合には、腎機能の低下に応じて投与量を減量し、安全性を確認しながら慎重に投与する。

(その他の注意)

1. フルダラビンリン酸エステルと他の抗悪性腫瘍剤で治療された患者に、骨髄異形成症候群、急性白血病が発生したとの報告がある。
2. 本剤の治療中又は治療後に、皮膚癌の発生、皮膚癌悪化又は皮膚癌再燃が報告されている。
3. 固形腫瘍患者を対象とした外国の第1相臨床試験で、顆粒球数が最低値を示すまでの平均期間(中央値)は、13日(範囲: 3~25日)であり、血小板については16日(範囲: 2~32日)であった。
4. 動物実験において精巣毒性が認められ、4週間の休薬期間では回復性が確認されていないので、不妊など性腺に対する影響を考慮する。

 [go to Top](#)



看護師の合同就職・転職説明会
カンゴジョブ主催 **看護適職フェア**
事前エントリーでもれなくQJOCカードプレゼント!

PJB ファーマ人材バンク
薬剤師のお仕事紹介サイト

医療関係者・薬剤師・学生の方**[抗がん剤治療副作用なら](#)**

がん治療でお悩みの方はココ 最新設備の安全、安心医院をご紹介
podopia.net

[肝臓癌の再発リスク81%減少](#)

科学的根拠に基づいたがん免疫療法。肝臓がんでの再発抑制、延命効果も
www.aftvac.com/

[貧血に生理中でもならない](#)

経血量がすぐに激減する 婦人科では教えてくれなかった方法
sayonara-i.sakura.ne.jp

V V

医療情報特化型検索エンジン"メドクロス"

医療情報検索
MEDCROSS

Google™

キーワードで探す



BUFFALO DIRECT バッファローダイレクト

ニューアイテム続々入荷中!!
あのBUFFALOの直販サイト!!
バッファローダイレクト

アウトレット
あります。



私たちはカンボジアの子ども達を応援しています。

kamonohashi project

抗がん剤治療副作用なら

がん治療でお悩みの方はココ 最新設備の
安全、安心医院をご紹介
podopia.net

自然妊娠の法則

18年不妊の私が2ヶ月で自然妊娠 この方
法できちんと排卵
iimonozyouhoukan.web.fc2.com/ninsin

肝臓癌の再発リスク81%減少

科学的根拠に基づいたがん免疫療法。肝
臓がんでの再発抑制、延命効果も
www.aftvac.com/



Ads by Google

Copyright © 2005 e-pharma All rights reserved.

当サイトは、Microsoft Internet Explorer 6.0 以上のブラウザでご覧ください。
他のブラウザをご使用の場合、動作に不具合が出る場合があります。



検索設定

データベース更新:2009/4/13

Home ご利用にあたり リンク 運営 採用 お問い合わせ

ステロイド薬を避けたい方

お試しセットが今なら無料 期間限定 モニタ
ーの80%が認めたスキンケア
www.hornet.me

パニック障害は治る

元患者が全て明かす。パニック障害 自律神
経失調症を実際に克服した方法
www.happiness-life.jp/

頻尿、残尿感にお悩みの方

一度このサプリを試してみませんか？ 満足
出来なければ使用後でも全額返金
www.1soukai.com

Ads by Google

医薬品情報 [サイト イーファーマ\(トップ\)](#) > [品名索引\(ふ\)](#) > 現表示ページ

> [薬効名索引\(その他の代謝性医薬品\)](#)

商品名	プログラフ注射液5mg		
	薬品情報	添付文書情報	成分一致薬品
一般名	タクロリムス水和物注射液	規格	5mg1mL1管
薬効	3999 代謝性医薬品 その他の代謝性医薬品 他に分類されない代謝性医薬品 他に分類されないその他の代謝性 医薬品	薬価	6588.00
区分	劇	製造メーカー	アステラス製薬
販売メーカー	アステラス製薬		

用法／用量

1. 腎移植の場合:タクロリムスとして1回0. 10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り替える。
 2. 肝移植の場合:タクロリムスとして1回0. 10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り替える。
 3. 心移植の場合:タクロリムスとして1回0. 05mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り替える。
 4. 肺移植の場合:タクロリムスとして1回0. 05mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り替える。
 5. 脾移植の場合:タクロリムスとして1回0. 10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り替える。
 6. 骨髄移植の場合:移植1日前よりタクロリムスとして1回0. 03mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、タクロリムスとして1回0. 10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り替える。
- なお、本剤の血中濃度は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、投与量を調節する。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。
- <用法・用量に関連する使用上の注意>
1. 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度をできるだけ20ng/mL以下に維持する。なお、骨髄移植ではクレアチニン値が投与前の25%以上上昇した場合には、本剤の25%以上の減量又は休業等の適切な処置を考慮する。
 2. 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性があるため注意する。
 3. 骨髄移植では血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ10～20ng/mLとする。
 4. 肝障害あるいは腎障害のある患者では、副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

効能／効果

1. 次記の臓器移植における拒絶反応の抑制:腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植。
 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制。
- <効能・効果に関連する使用上の注意>

骨髓移植時の使用に際し、HLA適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしない。

副作用

本剤を投与した肝移植症例39例（注射25例、カプセル21例及び顆粒15例）、骨髓移植における移植片対宿主病の治療症例49例（注射23例及びカプセル39例）、骨髓移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の予防症例141例（注射76例、カプセル115例及び顆粒11例）及び腎移植症例328例（注射211例、カプセル290例及び顆粒36例）での主な副作用・臨床検査値異常は、腎障害（クレアチニン上昇、BUN上昇、クレアチニンクリアランス低下等）、高カリウム血症、高血糖、高尿酸血症、振戦及び胸痛であった。本剤の投与を中止するに至った主な副作用・臨床検査値異常は、腎障害、高血糖及び胸痛であった。腎機能検査値異常のうち、クレアチニン上昇及びBUN上昇の多くは本剤投与4週間以内に出現した。なお、国内における心移植、肺移植及び脾移植での臨床成績は得られていない（効能・効果追加時：2005年1月）。

1. 重大な副作用

- 1). ショック：添加物であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油によるショック（頻度不明）の発現が報告されているので、観察を十分に行い、血圧降下、胸内苦悶、呼吸困難等が現れた場合には直ちに中止し、適切な処置を行う。
- 2). 急性腎不全、ネフローゼ症候群：急性腎不全、ネフローゼ症候群（各5%未満）が現れることがあるので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿蛋白、尿中NAG、尿中 β 2ミクログロブリン等）を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行う。
- 3). 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害：心筋障害（ST-T変化、心機能低下、心内腔拡大、心壁肥厚等）（5～15%未満）、また心不全、心室性不整脈あるいは上室性不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留（各5%未満）が現れることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行う。
- 4). 中枢神経系障害：全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、皮質盲、片麻痺等の脳症の徴候（5%未満）を呈することがあるので、このような症状が現れた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行う。
- 5). 脳血管障害：脳梗塞、脳出血等の脳血管障害（5%未満）が現れることがあるので、このような症状が現れた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行う。
- 6). 血栓性微小血管障害：溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害（5%未満）が現れることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行う。
- 7). 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病：汎血球減少症、血小板減少性紫斑病（各5%未満）が現れることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行う。
- 8). イレウス：イレウス（5%未満）が現れることがあるので、このような症状が現れた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行う。
- 9). 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）：皮膚粘膜眼症候群（5%未満）が現れることがあるので、このような症状が現れた場合には、投与を中止し適切な処置を行う。
- 10). 呼吸困難：呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群（各5%未満）が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行う。
- 11). 感染症：細菌性感染症が発現又は細菌性感染症増悪、ウイルス性感染症が発現又はウイルス性感染症増悪、真菌性感染症が発現又は真菌性感染症増悪あるいは原虫性感染症が発現又は原虫性感染症増悪（15%以上）することがあるので、このような症状が現れた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行う。
- 12). リンパ腫等の悪性腫瘍：Epstein-Barrウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫（5%未満）（初期症状：発熱、リンパ節腫大等）が現れることがあるので、このような症状が現れた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行う（特に2歳未満の乳幼児例又は抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い）。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行う。
- 13). 肺炎：肺炎（5%未満）が現れることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行う。
- 14). 糖尿病、高血糖：糖尿病及び糖尿病悪化（5%未満）、高血糖（15%以上）が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行う。

2. その他の副作用：次のような副作用が現れた場合には症状に応じて、減量・休薬等の適切な処置を行う。

- 1). 腎臓：（15%以上）腎障害（BUN上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白）、（5%未満）尿量減少、多尿、頻尿、残尿感、血尿。
- 2). 代謝異常：（15%以上）尿糖、高カリウム血症、（5～15%未満）高尿酸血症、高トリグリセリド血症、（5%未満）アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロル血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症。

- 3). 循環器: (5～15%未満)血圧上昇、(5%未満)浮腫、血圧低下、徐脈、頻脈、動悸、心電図異常。
- 4). 精神神経系: (5～15%未満)振戦、頭痛、(5%未満)眼振、外転神経麻痺、眩暈、四肢硬直、運動失調、しびれ、感覚異常、不眠、傾眠、意識混濁、失見当識、鬱病、譫妄、興奮、幻覚、不安。
- 5). 消化器: (5～15%未満)悪心、嘔吐、腹部膨満感、(5%未満)腸管運動障害、食欲不振、胸やけ、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、下血、大腸炎、口内炎。
- 6). 膵臓: (5%未満)アミラーゼ上昇。
- 7). 肝臓: (5%未満)黄疸、AST上昇(GOT上昇)、ALT上昇(GPT上昇)、Al-P上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇。
- 8). 血液: (5%未満)貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少、リンパ球減少。
- 9). 皮膚: (5%未満)発疹、紅斑、皮膚そう痒、脱毛。
- 10). その他: (頻度不明)疼痛、(5～15%未満)ほてり、(5%未満)胸水、腹水、喘息、咽喉頭違和感、発熱、発赤、全身倦怠感、筋肉痛、関節痛、眼痛、多汗、体重減少、味覚異常、月経過多。

使用上の注意

(警告)

1. 本剤の投与において、重篤な副作用(腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等)により、致死的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用する。
2. 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行う。

(禁忌)

1. 本剤の成分(ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含む)に対し過敏症の既往歴のある患者。
2. シクロスポリン投与中又はボセンタン投与中の患者。
3. カリウム保持性利尿剤投与中の患者。
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人。

(慎重投与)

1. 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を持つ患者。
2. 薬物過敏症の既往歴のある患者。
3. 肝障害のある患者[薬物代謝能が低下し、本剤血中濃度が上昇する可能性がある]。
4. 腎障害のある患者[腎障害が悪化する可能性がある]。
5. 高齢者。
6. 感染症のある患者[感染症が悪化する可能性がある]。

(重要な基本的注意)

1. 添加物であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有する医薬品でショック等の重篤な過敏反応の発現が報告されているので使用に際しては少量注入後患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には速やかに中止し、適切な処置をとる。
2. ショック等を予測するため、投与に際してはアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行う。また、投与に際しては0.1%エピネフリン注射液及び酸素吸入の用意をし、少なくとも投与開始後30分間は継続して十分に観察し、その後も頻回に観察する。
3. 本剤はアルカリ性で分解されやすいので、特に溶解時強アルカリ性を呈する薬剤(アシクロビル、ガンシクロビル等)とは混注しない。
4. 腎障害の発現頻度が高いため、頻回に臨床検査(クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿中NAG、尿中 β 2ミクログロブリン等)を行うなど患者の状態を十分に観察する(特に投与初期にはその発現に十分注意する)。
5. 高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行う(なお、カリウム保持性利尿剤(スピロラクトン、トリウムテレン)の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わない)。
6. 高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高いため、頻回に臨床検査(血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等)を行うなど患者の状態を十分に観察する(特に投与初期にはその発現に十分注意する)。
7. 本剤投与中に心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害(心機能低下、心壁肥厚を含む)等が認められているので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察する。
8. 高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行う。
9. 感染症の発現又は感染症増悪に十分注意する。
10. 過度の免疫抑制により感染に対する感受性上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生の可能性があるため、十分注意する。
11. 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホル

モン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行う。

12. 移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り替える。

(相互作用)

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。

1. 併用禁忌:

- 1). 生ワクチン(乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン等)[類薬による免疫抑制下で生ワクチン接種により発症したとの報告がある(免疫抑制作用により発症の可能性が増加する)]。
- 2). シクロスポリン<サンディムン、ネオール>[シクロスポリンの血中濃度が上昇し副作用が増強されたとの報告がある;なお、シクロスポリンより本剤に切り替える場合はシクロスポリンの最終投与から24時間以上経過後に本剤の投与を開始することが望ましい(本剤とシクロスポリンは薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスポリンの代謝が阻害される)]。
- 3). ボセンタン<トラクリア>[ボセンタンの血中濃度が上昇しボセンタンの副作用が発現する可能性があり、また、本剤の血中濃度が変動する可能性がある(本剤とボセンタンは薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性があり、また、ボセンタンはCYP3A4で代謝されるとともにCYP3A4誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある)]。
- 4). カリウム保持性利尿剤(スピロラクトン<アルダクトンA、アルマトール>、トリウムテレノ<トリテレン>)[高カリウム血症が発現することがある(本剤と相手薬の副作用が相互に増強される)]。

2. 併用注意:

- 1). 抗生物質(エリスロマイシン、ジョサマイシン、クラリスロマイシン)、アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール、フルコナゾール、ボリコナゾール等)、カルシウム拮抗剤(ニフェジピン、ニルバジピン、ニカルジピン、ジルチアゼム等)、HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル、サキナビル、ネルフィナビル)、その他の薬剤(プロモクリプチン、ダナゾール、エチニルエストラジオール、オメプラゾール、ランソプラゾール、トフィソパム)、飲食物(グレープフルーツジュース)[本剤の血中濃度が上昇し腎障害等の副作用が発現することがあるので、本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う(本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4にて代謝されるので、CYP3A4酵素で代謝される他の薬物との併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある)](ニルバジピン:併用により相互に代謝が阻害され、ニルバジピンも血中濃度が上昇する可能性がある)。
- 2). 抗てんかん剤(カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン)、抗生物質(リファンピシン)[本剤の血中濃度が低下し拒絶反応出現の可能性があるので、本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う(薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進される)](フェニトイン:併用によりフェニトインの血中濃度が上昇したとの報告がある(機序不明))。
- 3). 飲食物(セイヨウオトギリソウ<セント・ジョーンズ・ワート>含有食品<St. John's Wort>)[本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する恐れがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意する(薬物代謝酵素CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進されるためと考えられている)]。
- 4). 腎毒性のある薬剤(アムホテリシンB、アミノ糖系抗生物質、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、非ステロイド性炎症剤等)[腎障害が発現することがある(本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される)]。
- 5). 不活化ワクチン(インフルエンザHAワクチン等)[ワクチンの効果を減弱させることがある(本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される)]。
- 6). 免疫抑制作用を有する薬剤(免疫抑制剤(副腎皮質ホルモン剤等)、抗リウマチ薬<DMARD>(メトトレキサート等))[過度の免疫抑制が起こることがある(ともに免疫抑制作用を有する)]。

(高齢者への投与)

高齢者では一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与する。

(妊婦・産婦・授乳婦等への投与)

1. 妊婦等:妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しない[動物実験(ウサギ)で催奇形作用、胎仔毒性が報告されている]。
2. 授乳婦:本剤投与中は授乳を避けさせる[母乳中へ移行することが報告されている]。

(小児等への投与)

1. 骨髄移植及び腎移植では低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
2. 心移植、肺移植及び脾移植では小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

(過量投与)

1. 過量投与時の症状: BUN上昇、クレアチニン上昇、悪心、手振戦、肝酵素上昇等が報告されている。
2. 過量投与時の処置: 脂溶性が高く蛋白結合も高いため、血液透析は有用ではない(必要に応じて支持・対症療法を行う)。

(適用上の注意)

1. アンプルカット時: ガラス微小片の混入を避けるため、エタノール綿等で清拭することが望ましい。
2. 保管時: 冷蔵庫など低温(10℃以下)に保存すると凝固することがあるが、これは本剤の添加物であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60が低温で凝固するためであり、溶解後使用して差し支えない。
3. 輸液セット等の使用時: ポリ塩化ビニル(PVC)製の輸液セット等の使用は避ける[本剤に含まれるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60によってPVCの可塑剤であるジエチルヘキシルフタレート(DEHP)が溶出し、また、タクロリムスはPVC製の器具等に吸着する]。

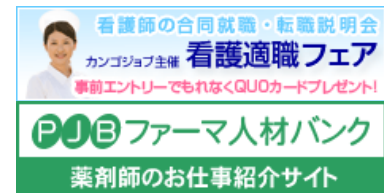
(その他の注意)

1. 免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍(特にリンパ腫、皮膚癌等)の発生率が高いとする報告がある。
2. ラット(1. 0～3. 0mg/kg、皮下投与)で、精子数減少及び精子運動能低下が、また高用量群では軽度の繁殖能低下が認められた。
3. 添加物であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有する他の医薬品で高脂血症がみられたとの報告がある。

(保管上の注意)

遮光。

 [goto Top](#)



看護師の合同就職・転職説明会
カンゴジョブ主催 **看護適職フェア**
事前エントリーでもれなくQJカードプレゼント!

PJB ファーマ人材バンク
薬剤師のお仕事紹介サイト

医療関係者・薬剤師・学生の方

ステロイド薬を避けたい方

お試しセットが今なら無料 期間限定 モニターの
80%が認めたスキンケア
www.hornet.me

パニック障害は治る

元患者が全て明かす。パニック障害 自律神経
失調症を実際に克服した方法
www.happiness-life.jp/

頻尿、残尿感にお悩みの方

一度このサプリを試してみませんか？ 満足出
来なければ使用後でも全額返金
www.1soukai.com



MEDCROSS
メドクロス
医療情報特化型検索エンジン"メドクロス"

医療情報検索
MEDCROSS

Google™

キーワードで探す



BUFFALO DIRECT
バッファローダイレクト

ニューアイテム続々入荷中!!
あのBUFFALOの直販サイト!!
バッファローダイレクト

アウトレット
あります。



私たちはカンボジアの
子ども達を応援しています。

kamonohashi project

ステロイド薬を避けたい方

お試しセットが今なら無料 期間限定 モニタ
ーの80%が認めたスキンケア
www.hornet.me

パニック障害は治る

元患者が全て明かす。パニック障害 自律神
経失調症を実際に克服した方法
www.happiness-life.jp/

頻尿、残尿感にお悩みの方

一度このサプリを試してみませんか？ 満足
出来なければ使用後でも全額返金
www.1soukai.com

Ads by Google

Copyright © 2005 e-pharma All rights reserved.

当サイトは、Microsoft Internet Explorer 6.0 以上のブラウザでご覧ください。
他のブラウザをご使用の場合、動作に不具合が出る場合があります。



検索設定

データベース更新: 2009/4/13

Home

ご利用にあたり

リンク

運営

採用

お問い合わせ

ステロイド薬を避けたい方

お試しセットが今なら無料 期間限定 モニタ
ーの80%が認めたスキンケア
www.hornet.me

統合医療がん治療ページ

がん治療に有効と言われている 統合医療
の最新情報ページはこちら
www.1mfk.com

再発抑制のがん免疫療法

科学的根拠に基づいたがん免疫療法。肝
がんの再発リスクを81%減少！
www.aftvac.com/

V V

医薬品情報 [サイトイーファーマ\(トップ\)](#) > 品名索引([ち](#)、[め](#)) > 現表示ページ> 薬効名索引([腫瘍用薬](#))

Ads by Google

商品名 注射用メトトレキサート5mg

薬品情報

添付文書情報

成分一致薬品

一般名	メトトレキサート注射用	規格	5mg1瓶
薬効	4222 組織細胞機能用医薬品 腫瘍用薬 代謝拮抗剤 メトトレキサート製剤	薬価	938.00
区分	劇	製造メーカー	ワイス
販売メーカー	ワイス 武田薬品		

用法／用量

1. メトトレキサート通常療法:

本剤は静脈内、髄腔内又は筋肉内に注射する。また、必要に応じて動脈内又は腫瘍内に注射する。

1). 急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病:メトトレキサートとして、次の量を1日量として、1週間に3～6回注射する。幼児1. 25～2. 5mg、小児2. 5～5mg、成人5～10mg。白血病の髄膜浸潤による髄膜症状(髄膜白血病)には、1回の注射量を体重1kg当たり0. 2～0. 4mgとして、髄腔内に2～7日ごとに1回注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

2). 絨毛性疾患:1クールを5日間とし、メトトレキサートとして、1日10～30mgを注射する。休薬期間は、7～12日間であるが、前回の投与によって副作用が現れた場合は、副作用が消失するまで休薬する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

<注射液の調製法>メトトレキサート通常療法の場合、本剤に注射用蒸留水2mLを加えて溶解し、1mL中メトトレキサートとして2. 5mgになるように調製する。本剤は防腐剤を含有しないので、調製にあたっては細菌汚染に注意する。なお、調製後は速やかに使用する。

2. CMF療法:

シクロホスファミド及びフルオロウラシルとの併用において、メトトレキサートとして、1回40mg/m²を静脈内注射する。前回の投与によって副作用が現れた場合は、減量するか又は副作用が消失するまで休薬する。なお、年齢、症状により適宜増減する。標準的な投与量及び投与方法は、シクロホスファミドを1日量として65mg/m²を14日間連日経口投与、メトトレキサートを1日量として40mg/m²を第1日目と第8日目に静脈内投与、及びフルオロウラシルを1日量として500mg/m²を第1日目と第8日目に静脈内投与する。これを1クールとして4週ごとに繰り返す。

<注射液の調製法>CMF療法の場合、本剤に注射用蒸留水2mLを加えて溶解し用いるか、あるいは生理食塩液又は5%ブドウ糖液20mLを加え溶解して用いる。本剤は防腐剤を含有しないので、調製にあたっては細菌汚染に注意する。なお、調製後は速やかに使用する。

3. M-VAC療法:

ビンブラスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、メトトレキサートとして、1回30mg/m²を静脈内注射する。前回の投与によって副作用が現れた場合は、減量するか又は副作用が消失するまで休薬する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

標準的な投与量及び投与方法は、治療1、15及び22日目にメトトレキサート30mg/m²、治療2、15及び22日目にビンブラスチン硫酸塩3mg/m²、治療2日目にドキソルビシン塩酸塩30mg(力価)/m²及びシスプラチン70mg/m²を静脈内投与する。これを1クールとして4週ごとに繰り返す。

<注射液の調製法>M-VAC療法の場合、本剤に注射用蒸留水2mLを加えて溶解し用いるか、あるいは生理食塩液又は5%ブドウ糖液20mLを加え溶解して用いる。本剤は防腐剤を含有しないので、調製にあたっては細菌汚染に注意する。なお、調製後は速やかに使用する。

効能／効果

1. メトトレキサート通常療法: 次記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解: 急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、絨毛性疾患(絨毛癌、破壊胎状奇胎、胎状奇胎)。
2. CMF療法: 乳癌。
3. M-VAC療法: 尿路上皮癌。

副作用

メトトレキサート通常療法及びM-VAC療法においては、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

CMF療法において副作用集計対象となった62例中、49例(79.0%)に副作用が認められた。その主なものは嘔気・嘔吐(67.7%)、食欲不振(58.1%)、脱毛(35.5%)、口内炎(17.7%)等であった。臨床検査値異常は61例中、56例(91.8%)に認められた。その主なものは白血球減少(88.5%)、貧血(37.7%)、ALT(GPT)上昇(37.7%)、AST(GOT)上昇(36.1%)等であった[承認時の集計]。

なお、本項には自発報告等副作用発現頻度が算出できない副作用報告を含む。

1. 重大な副作用(メトトレキサート通常療法、CMF療法及びM-VAC療法いずれも頻度不明)

- 1). ショック、アナフィラキシー様症状: ショック、アナフィラキシー様症状(冷感、呼吸困難、血圧低下等)が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

- 2). 骨髄抑制: 汎血球減少、無顆粒球症(前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等が現れる場合がある)、白血球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制、再生不良性貧血が現れることがあるので、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行う。

- 3). 感染症: 呼吸不全にいたるような肺炎(カリニ肺炎等を含む)、敗血症、サイトメガロウイルス感染症、帯状疱疹等の重篤な感染症(日和見感染症を含む)が現れることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、抗生剤、抗菌剤の投与等の適切な処置を行う。

- 4). 劇症肝炎、肝不全: 劇症肝炎、肝不全、肝組織の壊死・肝組織の線維化・肝組織の硬変等の重篤な肝障害が現れることがあるので、頻回に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行う。

- 5). 急性腎不全、尿細管壊死、重症ネフロパチー: 急性腎不全、尿細管壊死、重症ネフロパチー等の重篤な腎障害が現れることがあるので、頻回に腎機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

- 6). 間質性肺炎、肺線維症: 間質性肺炎、肺線維症等が現れ、呼吸不全にいたることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状が現れた場合には、速やかに胸部X線等の検査を行い、本剤の投与を中止するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う。

- 7). 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群): 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)等の重篤な皮膚障害が現れることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等が現れた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

- 8). 出血性腸炎、壊死性腸炎: 出血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎が現れることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛、激しい下痢等の症状が現れた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

- 9). 膵炎: 膵炎が現れることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

- 10). 骨粗鬆症: 骨粗鬆症が現れることがあるので、患者の状態を十分に観察し、骨塩量減少等の異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行う。

- 11). 痙攣、片麻痺、失語、脳症、痴呆、麻痺、ギラン・バレー症候群、昏睡: 痙攣、片麻痺、失語、脳症、痴呆、麻痺、ギラン・バレー症候群、昏睡が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行う。

2. その他の副作用: 次のような副作用が現れた場合には、症状に応じて適切な処置を行う。

- 1). メトトレキサート通常療法及びM-VAC療法(頻度不明):

- (1). 過敏症(メトトレキサート通常療法及びM-VAC療法): 発疹、蕁麻疹、そう痒、発熱[投与を中止する]。

- (2). 血液(メトトレキサート通常療法及びM-VAC療法): 出血、低ガンマグロブリン血症、好酸球増多、リンパ節腫脹。

- (3). 肝臓(メトトレキサート通常療法及びM-VAC療法): 黄疸、脂肪肝、AST上昇(GOT上昇)、ALT上昇(GPT上昇)、ALP上昇、LDH上昇。

- (4). 腎臓(メトトレキサート通常療法及びM-VAC療法): 血尿、BUN上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿。

- (5). 消化器(メトトレキサート通常療法及びM-VAC療法): 消化管潰瘍・消化管出血、口内炎、腹痛、下痢、食欲不振、嘔気・嘔吐、メレナ、イレウス、舌炎、口唇腫脹。

- (6). 皮膚(メトトレキサート通常療法及びM-VAC療法): 光線過敏症[投与を中止するな

ど適切な処置を行う]、(メトトレキサート通常療法及びM－VAC療法)紅斑、皮膚色素沈着、皮膚色素脱出、皮下斑状出血、ざ瘡、脱毛、結節、皮膚潰瘍。

(7). 精神神経系(メトトレキサート通常療法及びM－VAC療法):頭痛、眠気、目のかすみ、項部緊張、背部痛、しびれ感、味覚異常、意識障害、眩暈。

(8). 呼吸器(メトトレキサート通常療法及びM－VAC療法):咳嗽、呼吸困難。

(9). 生殖器(メトトレキサート通常療法及びM－VAC療法):無精子症、卵巢機能不全、月経不全、流産。

(10). その他(メトトレキサート通常療法及びM－VAC療法):膀胱炎、倦怠感、耳下腺炎、結膜炎、低蛋白血症、血清アルブミン減少、関節痛、動悸、胸部圧迫感、浮腫。

2). CMF療法:

(1). 過敏症(CMF療法):(5%未満)発熱、(頻度不明)発疹、蕁麻疹、そう痒[投与を中止する]。

(2). 血液(CMF療法):(頻度不明)出血、低ガンマグロブリン血症、好酸球増多、リンパ節腫脹。

(3). 肝臓(CMF療法):(5～50%未満)ALT上昇(GPT上昇)、AST上昇(GOT上昇)、LDH上昇、(5%未満)Al－P上昇、(頻度不明)黄疸、脂肪肝。

(4). 腎臓(CMF療法):(頻度不明)血尿、BUN上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿。

(5). 消化器(CMF療法):(50%以上)嘔気・嘔吐、食欲不振、(5～50%未満)口内炎、下痢、(頻度不明)消化管潰瘍・消化管出血、腹痛、メレナ、イレウス、舌炎、口唇腫脹。

(6). 皮膚(CMF療法):(5～50%未満)脱毛、(頻度不明)*光線過敏症[*:CMF療法時、投与を中止するなど適切な処置を行う]、(CMF療法)紅斑、皮膚色素沈着、皮膚色素脱出、皮下斑状出血、ざ瘡、結節、皮膚潰瘍。

(7). 精神神経系(CMF療法):(頻度不明)頭痛、眠気、目のかすみ、項部緊張、背部痛、しびれ感、味覚異常、意識障害、眩暈。

(8). 呼吸器(CMF療法):(頻度不明)咳嗽、呼吸困難。

(9). 生殖器(CMF療法):(頻度不明)無精子症、卵巢機能不全、月経不全、流産。

(10). その他(CMF療法):(5～50%未満)低蛋白血症、(5%未満)膀胱炎、倦怠感、(頻度不明)耳下腺炎、結膜炎、血清アルブミン減少、関節痛、動悸、胸部圧迫感、浮腫。

使用上の注意 (警告)

M－VAC療法:M－VAC療法は毒性を有する薬剤の併用療法であるので、緊急時に十分対応できる医療施設において、癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ本療法を実施する(また、各併用薬剤の添付文書を参照して適応患者の選択に十分注意する)。

(禁忌)

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者。
2. 肝障害のある患者[肝障害を増悪させる恐れがある]。
3. 腎障害のある患者[本剤の排泄遅延により副作用が強く現れる恐れがある]。
4. 胸水、腹水等のある患者[胸水、腹水等に長時間貯留して毒性が増強されることがある]。

(慎重投与)

1. 骨髓機能抑制のある患者[骨髓機能抑制を増悪させる恐れがある]。
2. 感染症を合併している患者[骨髓機能抑制により感染を増悪させる恐れがある]。
3. 水痘患者[致命的全身障害が現れることがある]。

(重要な基本的注意)

1. 骨髓機能抑制、肝機能障害・腎機能障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査、尿検査等)を行うなど、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行う。また、使用が長期間にわたると副作用が強く現れ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行う。
2. 出血性腸炎、消化管潰瘍・消化管出血等の消化管障害が現れることがあるので、口内炎、激しい腹痛、嘔吐、下痢等の症状が現れた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。また、患者に対し、口内炎が現れた場合には、直ちに連絡するよう注意を与える。
3. 感染症の発現又は感染症増悪、出血傾向の発現又は出血傾向増悪に十分注意し、異常が認められたときには投与を中止し、適切な処置を行う。また、患者に対し発熱、倦怠感が現れた場合には、直ちに連絡するよう注意を与える。
4. 小児及び高齢者に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与する。
5. 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮する。
6. 本剤と放射線療法の併用により軟部組織壊死及び骨壊死の発現頻度が高まるという報告があるので、併用治療を行う場合には当該症状の発現を考慮する(また、併用治療後は観察を十分に行之い、異常が認められた場合には適切な処置を行う)。
7. メトトレキサート通常療法、CMF療法、M－VAC療法で本剤によると思われる副作用が発現した場合には、適切な処置を行いながら、本剤の拮抗剤であるロイコポリンカルシウムを投与する。

8. 免疫機能が抑制された患者への生ワクチン接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させる恐れがあるので、本剤投与中に生ワクチンを接種しない。
9. CMF療法：骨髄機能抑制（白血球減少、血小板減少等）、肝機能障害・腎機能障害等の重篤な副作用が発現した場合には、減量、休薬等の適切な処置を行う。

（相互作用）

併用注意：

1. サリチル酸等の非ステロイド性抗炎症剤[メトトレキサートの副作用＜骨髄抑制・肝・腎・消化管障害等＞が増強されることがあるので、頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、メトトレキサートの休薬等適切な処置を行い、また、メトトレキサートの拮抗剤であるロイコボリンカルシウムを投与する（主として、非ステロイド性抗炎症剤の腎におけるプロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量の低下及びナトリウム、水分貯留傾向のためメトトレキサートの排泄が遅延するためと考えられている）]。
2. スルホンアミド系薬剤、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、フェニトイン、バルビツール酸誘導体[メトトレキサートの副作用＜骨髄抑制・肝・腎・消化管障害・血液障害等＞増強されることがあるので、頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、メトトレキサートの休薬等適切な処置を行い、また、メトトレキサートの拮抗剤であるロイコボリンカルシウムを投与する（併用薬剤が血漿蛋白と結合しているメトトレキサートを競合的に置換遊離し、メトトレキサートの濃度を上昇させ、その毒性を増強させる）]。
3. スルファメトキサゾール・トリメトプリム[メトトレキサートの副作用＜骨髄抑制・肝・腎・消化管障害・血液障害等＞増強されることがあるので、頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、メトトレキサートの休薬等適切な処置を行い、また、メトトレキサートの拮抗剤であるロイコボリンカルシウムを投与する（両薬剤の葉酸代謝阻害作用が協力的に作用するためと考えられている）]。
4. ペニシリン（ピペラシリンナトリウム等）、プロベネシド[メトトレキサートの副作用＜骨髄抑制・肝・腎・消化管障害・血液障害等＞増強されることがあるので、頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、メトトレキサートの休薬等適切な処置を行い、また、メトトレキサートの拮抗剤であるロイコボリンカルシウムを投与する（併用薬剤がメトトレキサートの腎排泄を競合的に阻害するためと考えられている）]。
5. レフルノミド[メトトレキサートの副作用＜骨髄抑制・肝・腎・消化管障害・血液障害等＞増強されることがあるので、頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、メトトレキサートの休薬等適切な処置を行い、また、メトトレキサートの拮抗剤であるロイコボリンカルシウムを投与する（併用により骨髄抑制等の副作用を増強するためと考えられている）]。
6. ポルフィマーナトリウム[光線過敏症を起こすことがある（ポルフィマーナトリウムは光感受性を高める作用があるため、光線過敏症を起こしやすい薬剤の作用を増強する）]。

（高齢者への投与）

高齢者では腎機能等生理機能が低下していることが多く、メトトレキサートの排泄遅延により副作用が現れやすいので、腎機能検査値に十分注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与する。

（妊婦・産婦・授乳婦等への投与）

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい[催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験（マウス、ラット及びウサギ）で催奇形作用が報告されている】。
2. 母乳中への移行が報告されているので、授乳中の婦人には投与しない。

（小児等への投与）

低出生体重児、新生児、乳児＜1歳未満＞に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

（臨床検査結果に及ぼす影響）

トリメトプリム（スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤）を併用した場合、DHFRを用いたメトトレキサート濃度の測定で見かけ上高値を呈することがあるので注意する（DHFR＜dihydrofolate reductase：2水素葉酸還元酵素＞）。

（適用上の注意）

1. 投与時：筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため次記の点に注意する。
 - 1). 筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ、必要最小限に行い、なお、特に筋肉内投与時同一部位への反復注射は行わない（また、新生児、低出生体重児、乳児、小児には特に注意する）。
 - 2). 筋肉内投与時神経走行部位を避けるよう注意する。
 - 3). 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、

部位を変えて注射する。

2. 調製方法：調製した注射液は速やかに使用し、残液は廃棄する。なお、調製にあたっては細菌汚染に注意する。

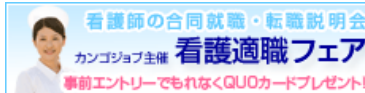
（その他の注意）

1. 本剤を長期使用した患者あるいは本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、悪性リンパ腫、急性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)等の二次発癌が発生したとの報告がある。
2. 免疫機能が抑制された患者にワクチンを接種した場合、抗体反応の欠如が報告されている。
3. メトトレキサート通常療法：メトトレキサート通常療法で副作用が発現した場合には、適切な処置を行いながら、本剤の拮抗剤であるロイコボリンカルシウムをロイコボリンとして、通常、成人1回6～12mgを6時間間隔で4回筋肉内注射、あるいはロイコボリンとして、通常、成人1回10mgを6時間間隔で4回経口投与する。なお、過剰投与した場合には、投与した本剤と同量のロイコボリンを投与する。
4. CMF療法、M－VAC療法：CMF療法、M－VAC療法で本剤によると思われる副作用が発現した場合には、適切な処置を行いながら、本剤の拮抗剤であるロイコボリンカルシウムをロイコボリンとして、通常、成人1回6～12mgを6時間間隔で4回筋肉内注射する。あるいはロイコボリンとして、通常、成人1回10mgを6時間間隔で4回経口投与する。なお、過剰投与した場合には、投与した本剤と同量のロイコボリンを投与する。

（取扱い上の注意）

使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用する。

 [goto Top](#)



看護師の合同就職・転職説明会
カンゴジョブ主催 **看護適職フェア**
事前エントリーでもれなくQJカードプレゼント!

PJB ファーマ人材バンク
薬剤師のお仕事紹介サイト

医療関係者・薬剤師・学生の方**[ステロイド薬を避けたい方](#)**

お試しセットが今なら無料 期間限定 モニターの80%が認めたスキンケア

www.hornet.me

[再発抑制のがん免疫療法](#)

科学的根拠に基づいたがん免疫療法。肝がんの再発リスクを81%減少!

www.aftvac.com/

[統合医療がん治療ページ](#)

がん治療に有効と言われている 統合医療の最新情報ページはこちら

www.1mfk.com

V V



医療情報特化型検索エンジン"メドクロス"

医療情報検索
MEDCROSS

Google™

キーワードで探す



ニューアイテム続々入荷中!!
あのBUFFALOの直販サイト!!
バッファローダイレクト

アウトレット
あります。



私たちはカンボジアの子ども達を応援しています。

kamonohashi project



ステロイド薬を避けたい方

お試しセットが今なら無料 期間限定 モニタ
ーの80%が認めたスキンケア
www.hornet.me

統合医療がん治療ページ

がん治療に有効と言われている 統合医療
の最新情報ページはこちら
www.1mfk.com

再発抑制のがん免疫療法

科学的根拠に基づいたがん免疫療法。肝
がんの再発リスクを81%減少！
www.aftvac.com/



Ads by Google

Copyright © 2005 e-pharma All rights reserved.

当サイトは、Microsoft Internet Explorer 6.0 以上のブラウザでご覧ください。
他のブラウザをご使用の場合、動作に不具合が出る場合があります。