

成人再生不良性貧血における
免疫病態マーカーの意義を明らかにするための
多施設共同前方視的臨床試験

試験計画書

金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学

金沢大学医学部附属病院血液内科

初版

2006年4月7日 作成

目次

1. 背景	3
2. 目的	4
3. 評価	4
4. 対象患者	4
5. 試験方法	5
6. 重篤な有害事象への対応	7
7. 観察・検査項目および試験スケジュール	7
8. インフォームド・コンセントの手順	8
9. 試験の中止基準	8
10. 試験登録期間	8
11. 目標症例数	8
12. 臨床試験審査委員会への報告義務	8
13. 健康被害に対する補償・賠償	9
14. 本試験における費用分担	9
15. 研究組織および緊急連絡先	9
16. 参考文献	10

1. 背景

再生不良性貧血は、汎血球減少と骨髓低形成を示す疾患の中から原因が明らかかなものを除外することによって診断される曖昧な症候群であるため、その病態は多様であることが予想される。実際には約7割が抗胸腺細胞グロブリン(ATG)とシクロスポリン(CsA)の併用療法によって改善することから、免疫病態が重要であることは間違いないが、全ての例に免疫病態が関与しているわけではない。しかし、免疫病態を反映する良いマーカーが確立されていないため、再生不良性貧血と診断された骨髓移植適応のない患者に対しては無条件に免疫抑制療法が行われているのが実情である。このため、実際には免疫病態を持たない約3割の患者に対しては有害な治療を行っている可能性がある。

再生不良性貧血に対しては欧米を中心としてこれまでに多くの治療研究が行われてきている。その結果として免疫抑制療法の効果が確立された¹⁻³が、その効果を予測するマーカーはまだ見出されていない。再生不良性貧血は稀な疾患であるため、臨床的に有用な免疫病態のマーカーを見出すためには全国レベルの共同研究が不可欠である。

最近われわれは、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)形質の血球(PNH血球)が増加していることが、免疫抑制療法に対する反応性の重要な予測因子であることを後方視的な検討によって明らかにした⁴。また、再生不良性貧血患者の約3割では、diazepam-binding inhibitor-related protein(DRS-1)に対する抗体が存在することを報告した⁵。さらに、再生不良性貧血におけるもう一つの自己抗原候補として最近モエシンを同定し、このモエシンに対する抗体が再生不良性貧血患者の約3割に検出されることを明らかにした。

免疫抑制療法に対する高反応性はPNH血球を検出するだけでもある程度予測できるが、このPNH血球増加の意義は共通プロトコルを用いた前方視的な観察によって確認する必要がある。また、PNH血球の増加がない例であっても約4割が免疫抑制療法に反応して改善することから、PNH血球の増加とは別に免疫病態の存在を反映するマーカーを見出す必要がある。抗DRS-1抗体や抗モエシン抗体は一部のPNH血球陰性例でも検出されるので、免疫病態の独立したマーカーとなる可能性がある。これまでに、治療前に検体収集が可能であった21例の患者について、PNH血球、抗DRS-1抗体、抗モエシン抗体の有無と免疫抑制療法に対する反応性との関係を検討したところ、PNH血球が検出されなかった7例のうち、抗DRS-1抗体あるいは抗モエシン抗体が陽性であった5例の有効率は60%

であったのに対し、全てのマーカーが陰性であった 2 例はいずれも反応しなかった。今回、前方視的に同様の検討を行えば、免疫抑制療法の効果予測因子としてのこれら自己抗体の意義を明確にすることができると考えられる。

そこで、治療前にこれら 3 種類のマーカーを検索し、共通プロトコールによる免疫抑制療法の効果との関係を明らかにするため多施設共同前方視的臨床試験を計画した。

2. 目的

再生不良性貧血患者の治療前血液における①PNH 血球の増加、②抗 DRS-1 抗体③抗モエシン抗体の存在と免疫抑制療法に対する反応性との関係を明らかにする。

3. 評価

3-1. 主要評価項目(primary endpoint)

各マーカーの有無による有効率の差

3-2. 副次的評価項目(secondary endpoint)

a. 各マーカーの有無による長期予後の差

b. 治療後の各マーカーの推移

4. 対象患者

4-1. 対象患者

4-1-1. 選択基準

1) 厚生労働省「特発性造血障害に関する調査研究班」作成の「再生不良性貧血の診断基準および重症度基準(平成 16 年度改定)」により **stage 3~5(旧分類の中等症のうち輸血を必要とする例と重症例)の再生不良性貧血**と診断された患者で、HLA適合同胞ドナーからの同種骨髄移植を受けられないか、またはHLA適合ドナーがいても免疫抑制療法を希望する症例。

2) 16 歳以上 75 歳以下

3) 特発性または肝炎後再生不良性貧血例

4) 未治療例

5) 本試験の参加に関して文書で同意が得られた症例

4-1-2. 除外基準

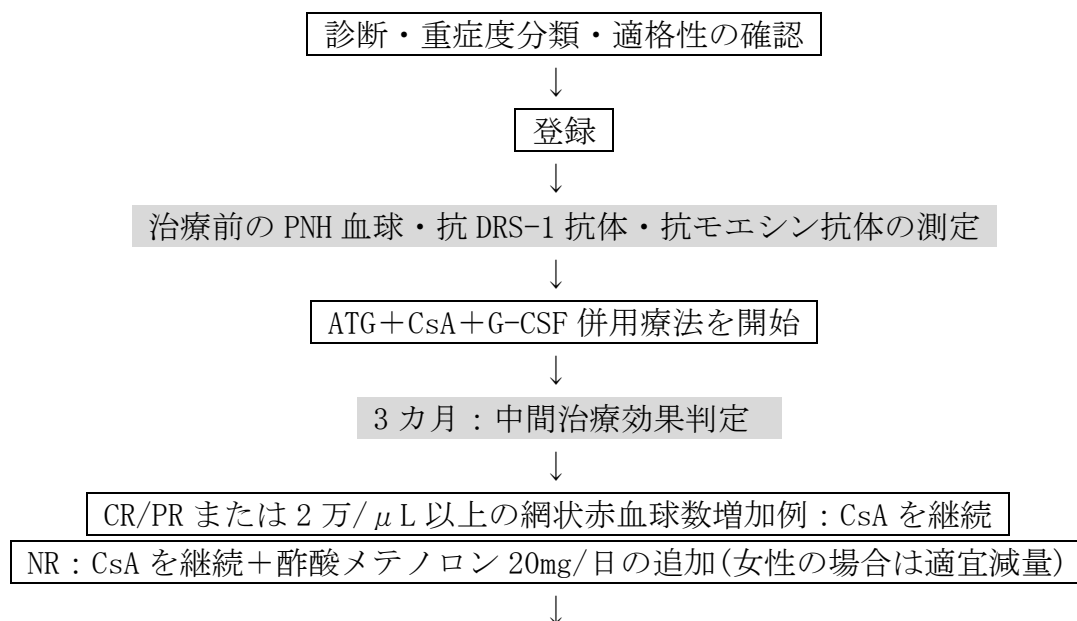
- 1) Fanconi 貧血他の遺伝性再生不良性貧血例
- 2) 悪性腫瘍を合併している症例
- 3) 重篤な感染症や生命を脅かすような臓器障害を有する症例
- 4) 妊娠中あるいは授乳中の症例
- 5) その他、担当医が不相当と判断した症例

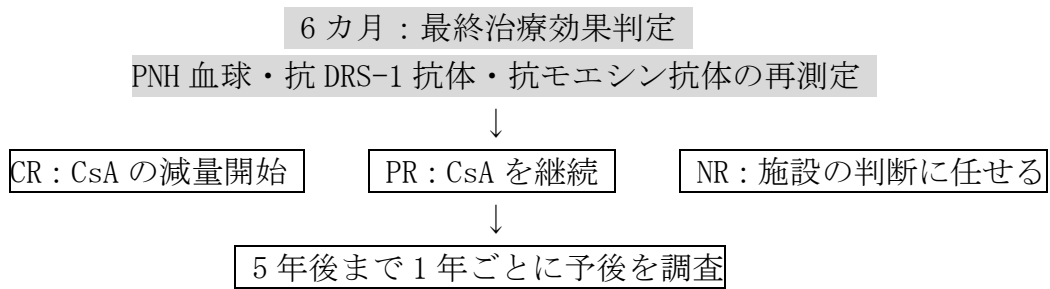
5. 試験方法

5-1. 試験デザイン

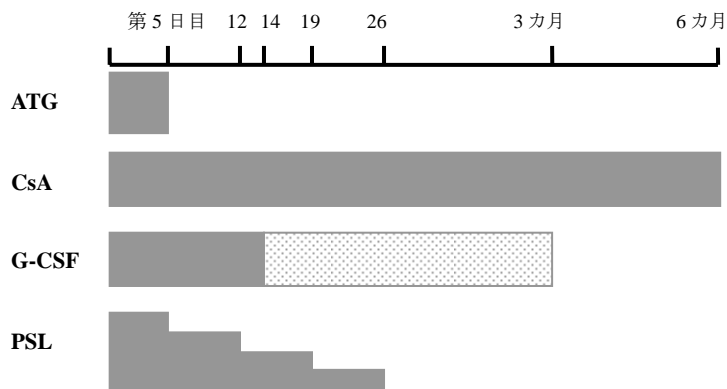
- 1) オープン試験
- 2) FAX による中央登録方式
- 3) 登録患者の連結可能匿名化
 1. 症例登録票には各参加施設ごとの「患者匿名化番号」を記入し、患者個人を特定できる情報（名前、カルテ番号、患者 ID 番号など）は記入しない。
 2. 研究事務局は症例登録番号を決定し、Fax にて登録施設に通知する。
 3. 「症例登録番号」と「患者匿名化番号」・「患者名」・各施設の「患者 ID 番号」の対応表は各施設の個人情報管理者が作成し保管する。
 4. 研究事務局から各施設への照会は全て「登録症例番号」を用いて行う。

5-2. 試験の概要(フローチャート)





5-3. 試験プロトコール(共通レジメン：ATG+C_sA+G-CSF 併用)の概要



5-4. 試験薬剤の投与方法(投与期間および投与量)

①ATG(リンフォグロブリン®)

第1日目～第5日目:15mg/kg/日を連日12時間以上かけて点滴静注する。

②CsA(ネオーラル®)

第1日目～6カ月間:6mg/kg/日の経口投与にて開始し適宜減量する。

③G-CSF(グラン®またはノイトロジン®)

好中球 200/ μ L 以上の例は原則的に投与しない。

好中球 200/ μ L 未満の例(stage 5)に対しては以下の通り。

第1日目～第14日目:保険収載量を連日で点滴静注する。

第15日目以降:保険収載量を隔日で点滴静注し、適宜減量・中止する。

④副腎皮質ステロイド(mPSL:メチルプレドニゾロン、PSL:プレドニゾロン)

第1日目～第5日目(5日間) : mPSL 2.0 mg/kg/日を点滴静注する。

第6日目～第12日目(7日間) : PSL 1.0 mg/kg/日を経口投与する。

第13日目～第19日目(7日間) : PSL 0.5 mg/kg/日を経口投与する。

第20日目～第26日目(7日間) : PSL 0.2 mg/kg/日を経口投与する。

5-5. 併用禁忌薬

a) 白血球減少症治療薬

セファランチン、イノシン製剤、ロイコボリン、アデニン製剤、チトクローム C 製剤、炭酸リチウム、L-システイン、メシル酸アドレノクロムアニルヒドラゾン製剤等

b) エリスロポエチン

c) 他の免疫抑制剤

d) 他の ATG/ALG 製剤

e) 蛋白同化ホルモン（中間判定時 NR 例を除く）

f) Stage 3 および 4 では原則的に G-CSF を使用しない。ただし、感染症を合併もしくは疑われた場合の G-CSF の使用は可とする。

g) その他、造血機能に影響を及ぼすと考えられるもの

6. 重篤な有害事象の対応

重篤な有害事象および予測できない新たな事象が発現した場合、試験責任医師または分担医師は適切な処置を行うとともに病院長・臨床試験審査委員会に速やかに報告する。

7. 観察・検査項目および試験スケジュール

7-1. 検査項目

治療前および治療開始後 6 カ月を経過した時点の PNH 血球・抗 DRS-1 抗体・抗モエシン抗体の有無を測定

7-2. 治療効果判定基準(表)

治療開始後 3 カ月後、6 カ月後、12 カ月後に輸血の有無、好中球数・血小板数・Hb 値・網状赤血球数を測定し、下表に基づいた治療効果判定を行う。また、以後 1 年ごとに同様の項目につき追跡調査を行う。

Camitta が提唱した治療効果判定基準を参考に以下のように定義した。

好中球数が $1500/\mu\text{L}$ 以上、Hb 値が 11 g/dL 以上、血小板数が $15 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上の全てを満たした場合を完全寛解(CR)と定義した。

輸血から離脱可能で、表に示す条件の一つ以上を満たしている場合を部分寛解(PR)と定義した。

表

	治療開始前	PR の条件
好中球数	500/ μ L 未満の場合	500/ μ L 以上の増加
	500/ μ L 以上の場合	前値の 2 倍以上
		正常化 (1500/ μ L 以上)
血小板数	2×10^4 / μ L 未満の場合	2×10^4 / μ L 以上の増加
	2×10^4 / μ L 以上の場合	前値の 2 倍以上
		正常化 (15×10^4 / μ L 以上)
Hb 値		3g/dL 以上の増加
		正常化 (11g/dL 以上)

8. インフォームド・コンセントの手順

別添した臨床試験内容の説明文書を用いて説明の上、文書にて同意を得る。

9. 試験の中止基準

臨床試験参加者本人の試験参加同意が撤回された場合、あるいは担当医が試験の継続が困難と判断した場合。

10. 試験登録期間

平成 18 年 4 月（臨床試験審査委員会承認日）より平成 21 年 12 月 31 日まで

11. 目標症例数

300 例

後方視的検討における各マーカーの陽性例の有効率から、「少なくとも一つのマーカーが陽性であることが免疫抑制療法に対する反応性を予測する」という仮説を証明するために必要な症例数を、危険率 0.05、検出率 0.9 で求め、必要症例数を 300 例と設定した。

12. 臨床試験審査委員会への報告義務

- ① 重篤な有害事象が発生した場合
- ② プロトコールの変更を行う場合

- ③ 試験を終了もしくは中止する場合
- ④ 試験計画書からの逸脱があった場合

以上の場合、試験責任医師または試験分担医師より臨床試験審査委員会に報告する。

13. 健康被害に対する補償・賠償

試験薬投与による副作用が起こった際には十分な治療を行うが、治療薬はいずれも保険で認められたものであるため、特別な補償は行わず、通常の診療を受けた際に発生した健康被害や医療事故と全く同じ扱いとする。

14. 本試験における費用負担

今回の治療に用いる薬剤は全て保険診療でまかなえる。

高感度フローサイトメトリによる PNH 血球の検出および ELISA による抗 DRS-1 抗体・抗モエシン抗体の測定費用は研究事務局が負担する。

15. 研究組織および緊急連絡先

15-1. 研究代表者

自治医科大学医学部内科学講座血液学部門 小澤敬也

15-2. 研究実施責任者

金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学 中尾眞二

15-3. 研究事務局

〒920-8641 石川県金沢市宝町 13-1

金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学

金沢大学医学部附属病院血液内科

TEL 076-265-2274, 2275, 2276 FAX 076-234-4252

担当：山崎宏人 (E-mail: hyamazaki@med3.m.kanazawa-u.ac.jp)

15-4. 研究参加予定施設および責任者

16. 参考文献

1. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European

Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). *Blood*. 2000;95:1931-1934.

2. Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, et al. Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood*. 2000;96:2049-2054.

3. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood*. 2003;101:1236-1242.

4. Sugimori C, Chuhjo T, Feng X, et al. Minor population of CD55-CD59- blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia. *Blood*. 2006;107:1308-1314.

5. Feng X, Chuhjo T, Sugimori C, et al. Diazepam-binding inhibitor-related protein 1: a candidate autoantigen in acquired aplastic anemia patients harboring a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells. *Blood*. 2004;104:2425-2431.