

Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT)

高齢者造血器疾患に対する、リン酸フルダラビンと
静注ブスルファンによる移植前治療を用いた
造血幹細胞移植の安全性と有効性の検討

- JSCT FB09 -

多施設共同研究概要

研究責任者：国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液内科 内田 直之

2009年11月24日 第5版

1. シェーマ

対象

55歳～70歳、PS 0～2、重篤な臓器障害の無い、2ヶ月以上の生存可能と予測される症例

急性骨髄性白血病（FAB分類のM3を除く）

第一寛解期を越えた進行例、SWOG/ECOG基準のハイリスク例・寛解導入に2コース以上を要した例・AML/MLD例の第一寛解期、及び骨髄異形成症候群からの急性白血病骨髄異形成症候群

WHO分類準拠予後スコアリングシステム high と very high の予後不良群、

週10単位以上の血小板輸血もしくは月2単位以上の赤血球輸血を要する例

ドナー

HLAのA/B/DRの6遺伝子座が完全一致した血縁・非血縁ドナー、5遺伝子座一致・1抗原/遺伝子座不一致の血縁、5遺伝子座一致・DR1抗原/遺伝子座不一致の非血縁ドナー、A/B/DRのうち2抗原以下の不一致で、全有核細胞数 $\geq 2 \times 10^7/\text{kg}$ である臍帯血

移植前治療

血縁 HLA 一致 BM・PB ドナー

Flu 180mg/m² + ivBu 12.8mg/kg

血縁 HLA 不一致 BM・PB ドナー・非血縁 BM ドナー

Flu 180mg/m² + ivBu 12.8mg/kg ± TBI 2Gy

臍帯血ドナー

Flu 180mg/m² + ivBu 12.8mg/kg + TBI 2Gy × 2

附随研究
ブスルファン
血中濃度測定

GVHD 予防

血縁 HLA 一致 BM・PB ドナー

Ciclosporin+短期 MTX (day 1: 10mg/m², day 3, 6: 7mg/m²)

血縁 HLA 不一致 BM・PB ドナー・非血縁 BM ドナー

Tacrolimus+短期 MTX (day 1: 10mg/m², day 3, 6, 11: 7mg/m²
day11の投与は各施設の判断に委ねる)

臍帯血ドナー

Tacrolimus +MMF (30mg/kg/day day0～30、経口二分割投与、
30日時点で治療を要するGVHDを認めない場合2週間をめぐりに減量中止する。)

移植後 60 日：生着達成および生存率（主要評価）

経過観察

移植後 100 日・12 ヶ月・24 ヶ月

2. 目的

55 歳以上 70 歳以下の急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群に対し、リン酸フルダラビン 180mg/m²と静注ブスルファン 12.8mg/kg による移植前治療を用いた血縁・非血縁者間同種骨髄・末梢血幹細胞・臍帯血移植の安全性と有効性を多施設で検討する。

また、厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 がん臨床研究 再発等の難治性造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植を用いた効果的治療法確立に関する研究（森班）の附随研究として、ブスルファンの血中濃度を測定し、その薬物血中動態を若年者におけるデータと比較検討する。

3. 選択基準

3.1. 適格基準

- ① 急性骨髄性白血病あるいは骨髄異形成症候群に罹患しており、以下(a)、(b)のいずれかの条件を満たす患者。
 - (a) 急性骨髄性白血病（FAB 分類の M3 を除く）で、第一寛解期を越えた進行例、もしくは SWOG/ECOG 基準のハイリスク例や寛解導入に 2 コース以上を要した例、AML/MLD 例の第一寛解期、及び骨髄異形成症候群からの急性白血病。
 - (b) 骨髄異形成症候群で、WHO 分類準拠予後スコアリングシステム（WHO classification-based prognostic scoring system : WPSS）high と very high の予後不良群、または週 10 単位以上の血小板輸血もしくは月 2 単位以上の赤血球輸血を要する例。
- ② 年齢が 55 歳以上 70 歳以下の患者。
- ③ HLA の A/B/DR の 6 遺伝子座が完全一致した血縁・非血縁ドナー、もしくは 5 遺伝子座一致・1 抗原/遺伝子座不一致の血縁、5 遺伝子座一致・DR1 抗原/遺伝子座不一致の非血縁ドナーが得られる。臍帯血であれば A/B/DR のうち 2 抗原以下の不一致で、全有核細胞数 $>2 \times 10^7$ /kg が得られる。
- ④ Performance status (ECOG)が 0-2 の患者。
- ⑤ 重篤な臓器障害のない症例。
T.Bil <2.0 mg/dl、AST・ALT が正常値上限の 3 倍以下、Cr <2.0 mg/dl、心駆出率 $>50\%$ 、SpO₂ $>95\%$ 。
- ⑥ 本研究内容につき説明の上で患者本人から文書による同意が得られている患者。
- ⑦ 少なくとも 3 ヶ月以上の生存が可能と予測される患者。

3.2. 除外基準

- ① HIV 抗体が陽性である。
- ② 過去 4 ヶ月以内に gemtuzumab ozogamicin（Mylotarg®）の投与歴を有する。
- ③ 活動性の重複癌を有する。
- ④ コントロール不良な精神疾患を有する。
- ⑤ 活動性の感染症を有する。
- ⑥ 造血幹細胞移植の既往を有する。
- ⑦ 移植前治療開始前 30 日以内に化学療法を実施している。（ただし芽球数のコントロールの目的で使用する hydroxyurea、cytarabine は含めない）。
- ⑧ 治療計画で使用が予定されている薬剤に対して過敏症の既往を有する。
- ⑨ その他担当医によって研究登録が不適切と判断される。

4. プロトコール治療計画

4.1. 移植前治療

Day	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
リン酸フルダラビン (30mg/m ² /day)	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
静注ブスルファン (3.2mg/kg/day)		↓	↓	↓	↓			
全身放射線照射 (非血縁・血縁不一致は 2Gy を推奨、臍帯血は 2Gy×2)	←	この期間の何れかの日に						→
同種骨髄・末梢血幹細胞・臍帯血移植								◎

4.2. GVHD 予防

- 1) 血縁 HLA 一致 BM・PB ドナー
Ciclosporin+短期 MTX (day 1: 10mg/m²、day 3, 6: 7mg/m²)
- 2) 血縁 HLA 不一致 BM・PB ドナー・非血縁 BM ドナー
Tacrolimus+短期 MTX (day 1: 10mg/m²、day 3, 6, 11: 7mg/m²
day11 の投与は各施設の判断に委ねる)
- 3) 臍帯血ドナー
Tacrolimus +MMF (30mg/kg/day day0~30、経口二分割投与、
30 日時点で治療を要する GVHD を認めない
場合 2 週間をめどに減量中止する。)

5. 目標症例数と登録期間

目標症例数：36 名
登録期間：2 年間 (2009 年 9 月 1 日～2011 年 8 月 31 日)
フォローアップ期間：移植日から 2 年間

6. 主要評価項目

移植後 60 日までの生着達成および 60 日時点での生存率

7. 副次評価項目

- ① 移植前治療完遂率とプロトコール完遂率
- ② 移植後 60 日までの grade 3 以上の有害事象の発現状況
- ③ 移植後 100 日以内の完全ドナー型キメラ達成率
- ④ 移植後 100 日以内の非再発死亡率
- ⑤ 移植後 1 年以内の感染症発症
- ⑥ 移植後 1 年・2 年までの急性・慢性 GVHD の発症率・重症度
- ⑦ 移植後 1 年・2 年までの再発率
- ⑧ 移植後 1 年・2 年までの無病生存率
- ⑨ 移植後 1 年・2 年までの全生存率
- ⑩ 移植幹細胞源別の上記評価項目のサブグループ解析

8. 研究組織

8.1. 研究代表者

Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT 研究会) 代表幹事
国立病院機構 大牟田病院 原田 実根

8.2. 研究責任者

国家公務員共済組合連合会虎の門病院 血液内科 内田 直之

8.3. プロトコール作成委員

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液内科 谷口 修一

九州大学病院 遺伝子・細胞療法部	豊嶋 崇徳
国立がんセンター中央病院 幹細胞移植科	福田 隆浩
九州大学病院 血液・腫瘍内科	宮本 敏浩
同志社女子大学薬学部 臨床薬剤学研究室	森田 邦彦
同志社女子大学薬学部 臨床薬剤学研究室	松元 加奈

8.4. 生物統計担当

九州大学 デジタルメディスン・イニシアティブ デジタルオーガン部門
岸本 淳司

8.5. 効果安全性評価委員

都立駒込病院 血液内科	山下 卓也
藤沢市民病院 血液内科	藤巻 克通
宮崎大学医学部 第二内科	下田 和哉

8.6. 研究事務局

国家公務員共済組合連合会虎の門病院 血液内科

8.7. データセンター

JSCT-FB09 データセンター

8.8. 研究支援組織

財団法人 地域医学研究基金

8.9. 研究実施予定施設

札幌医科大学 第一内科
札幌医科大学 第四内科
旭川赤十字病院 血液腫瘍内科
秋田大学医学部附属病院 腫瘍センター
岩手医科大学附属病院 血液腫瘍内科
福島県立医科大学 循環器・血液内科
北福島医療センター 血液内科
群馬県済生会前橋病院 白血病治療センター
亀田総合病院 血液腫瘍内科
国立国際医療センター 血液内科
国立がんセンター中央病院 幹細胞移植科
国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液科
トヨタ記念病院 血液内科
岐阜大学医学部附属病院 血液・感染症内科
岐阜市民病院 血液内科
大阪市立大学大学院医学研究科 血液腫瘍制御学
大阪医科大学付属病院 血液内科
和歌山県立医科大学 輸血・血液疾患治療部（血液内科）
社会保険京都病院 血液内科
金沢大学病院 輸血部・血液内科
滋賀医科大学附属病院 血液内科
社会保険神戸中央病院 内科
兵庫県立がんセンター 血液内科
国立病院機構 米子医療センター 血液腫瘍科
岡山大学病院 血液・腫瘍内科
岡山市立市民病院 血液・腫瘍センター
国立病院機構 岡山医療センター 血液内科

徳島赤十字病院 血液科
徳島大学病院 血液内科
松山赤十字病院 内科
原三信病院 血液内科
国立病院機構 九州がんセンター 血液内科
九州大学病院 血液・腫瘍内科
国家公務員共済組合連合会 浜の町病院 血液・腫瘍センター
国立病院機構 九州医療センター 血液内科
北九州市立医療センター 内科
久留米大学医学部 血液内科
国立病院機構 長崎医療センター 血液内科
国立病院機構 熊本医療センター 血液内科
大分県立病院 血液内科