

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 臍帯血移植の有効性の検討

- JSCT FB10 CB -

多施設共同研究実施計画書概要

研究代表者：国立病院機構 大牟田病院 原田 実根

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

2011年4月20日 第3版

概要

1. シェーマ

対象

55歳～70歳、PS 0～2、重篤な臓器障害の無い、3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、初回寛解導入不能例、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・骨髄異形成関連変化を伴う急性骨髄性白血病（Acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes : AML/MRC）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

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

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



GVHD 予防

Tacrolimus +MMF（15mg/kg/回 × 2/day day0～30、経口投与、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。）



経過観察

移植後 30日・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臍帯血移植の有効性を多施設で検討する。

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、初回寛解導入不能例、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・骨髄異形成関連変化を伴う急性骨髄性白血病（Acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes : AML/MRC）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 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 が得られる臍帯血。
- 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	-8	-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(2Gy×2)	←								→
臍帯血移植									◎

4.2. GVHD 予防

Tacrolimus +MMF (15mg/kg/回×2/day day0~30、経口投与、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。)

5. 目標症例数と登録期間

目標症例数：52名

登録期間：3年間（2010年9月1日～2013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1年時点での無イベント生存割合

7. 副次評価項目

- ① 移植後100日までの生着達成割合
- ② 移植後100日・1年・2年以内の非再発死亡割合
- ③ 移植後100日・1年・2年までの再発割合
- ④ 移植後2年の無イベント生存割合
- ⑤ 移植後1年・2年までの全生存割合
- ⑥ 前治療開始日から移植後100日までのgrade3以上の有害事象の発現状況
- ⑦ 移植後1年以内の感染症発症割合
- ⑧ 移植後1年・2年までの急性・慢性GVHDの発症割合・重症度
- ⑨ 並行実施中のJSCT-FB10 PB/BM登録症例との、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
九州大学病院 血液・腫瘍内科	宮本 敏浩
国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科	福田 隆浩
群馬県済生会前橋病院 白血病治療センター	佐倉 徹
松山赤十字病院 内科	藤崎 智明
国家公務員共済組合連合会 浜の町病院 血液病センター	衛藤 徹也
国立病院機構 熊本医療センター 血液内科	日高 道弘

- | | | |
|----------------|--------------|-------|
| 岡山大学医学部歯学部附属病院 | 血液・腫瘍内科 | 前田 嘉信 |
| 岐阜市民病院 | 血液内科 | 福野 賢二 |
| 島根県立中央病院 | 血液腫瘍科 | 吾郷 浩厚 |
| 大阪市立大学医学部附属病院 | 血液内科・造血細胞移植科 | 中前 博久 |
- 8.4. 生物統計担当
九州大学病院 高度先端医療センター 岸本 淳司
- 8.5. 効果安全性評価委員
日本医科大学附属病院 血液内科 山口 博樹
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
- | | |
|------------------|--------------|
| 札幌医科大学附属病院 | 第一内科 |
| 札幌医科大学附属病院 | 第四内科 |
| 秋田大学医学部附属病院 | 第三内科 |
| 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 |
| 新潟県立がんセンター新潟病院 | 内科 |
| 群馬県済生会前橋病院 | 白血病治療センター |
| 国立国際医療研究センター病院 | 血液内科 |
| 東京女子医科大学病院 | 血液内科 |
| NTT 東日本関東病院 | 血液内科 |
| 国立がん研究センター中央病院 | 造血幹細胞移植科 |
| 虎の門病院 | 血液内科 |
| 千葉大学医学部附属病院 | 血液内科 |
| 東海大学医学部 | 血液腫瘍内科 |
| 亀田総合病院 | 血液腫瘍内科 |
| 静岡県立静岡がんセンター | 血液・幹細胞移植科 |
| 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 |
| 山田赤十字病院 | 内科 |
| 大阪市立大学医学部附属病院 | 血液内科・造血細胞移植科 |
| 大阪大学医学部附属病院 | 血液・腫瘍内科 |
| 大阪市立総合医療センター | 血液内科 |
| 大阪府立成人病センター | 血液・化学療法科 |
| 和歌山県立医科大学 | 輸血・血液疾患治療部 |
| 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 |
| 富山県立中央病院 | 血液内科 |
| 滋賀医科大学附属病院 | 血液内科 |
| 神鋼病院 | 血液内科 |
| 神戸大学医学部附属病院 | 腫瘍・血液内科 |
| 兵庫県立がんセンター | 血液内科 |
| 呉医療センター・中国がんセンター | 血液・腫瘍内科 |
| 公立学校共済組合 中国中央病院 | 血液内科 |
| 島根大学医学部 | 第三内科（血液内科） |
| 島根県立中央病院 | 血液腫瘍科 |

米子医療センター	血液腫瘍科
岡山大学医学部歯学部附属病院	血液・腫瘍内科
川崎医科大学附属病院	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
愛媛県立中央病院	血液内科
原三信病院	血液内科
九州がんセンター	血液内科
九州大学病院	血液・腫瘍内科
浜の町病院	血液・腫瘍センター
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
九州厚生年金病院	内科
久留米大学病院	血液・腫瘍内科
佐世保市立総合病院	内科
佐賀大学医学部附属病院	血液・腫瘍内科
熊本医療センター	血液内科
大分県立病院	血液内科
国立病院機構 鹿児島医療センター	血液内科
財団法人慈愛会 今村病院分院	血液内科

(2012年3月30日時点)