

Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT)

骨髓破壊的前処置による移植後シクロホスファミドを用いた 血縁者間 HLA 半合致移植の安全性と有効性の検討

- JSCT Haplo14 MAC -

多施設共同研究実施計画概要書

研究代表者：北海道大学大学院医学研究科血液内科学分野 豊嶋 崇徳

研究責任者：北海道大学大学院医学研究科血液内科学分野 杉田 純一

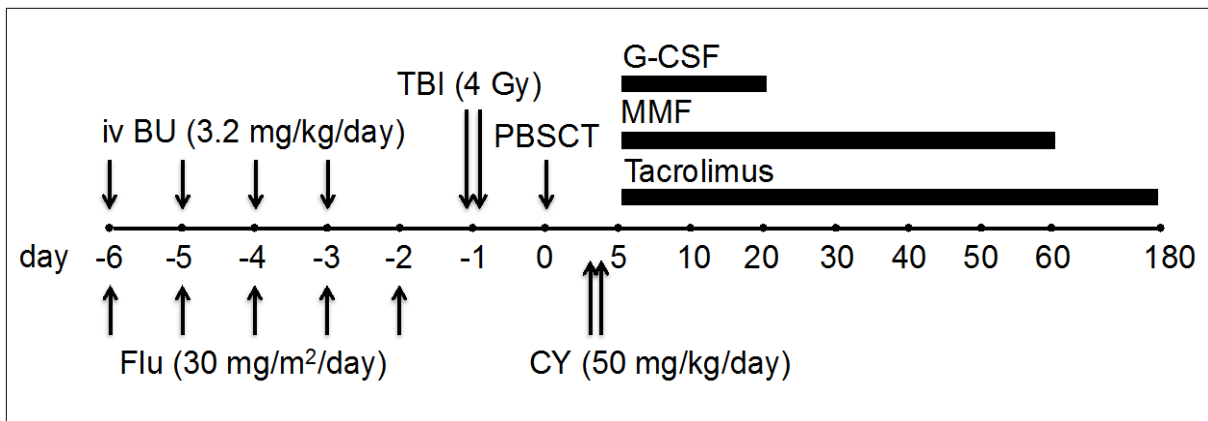
2014年7月1日 第1版

1. シェーマ

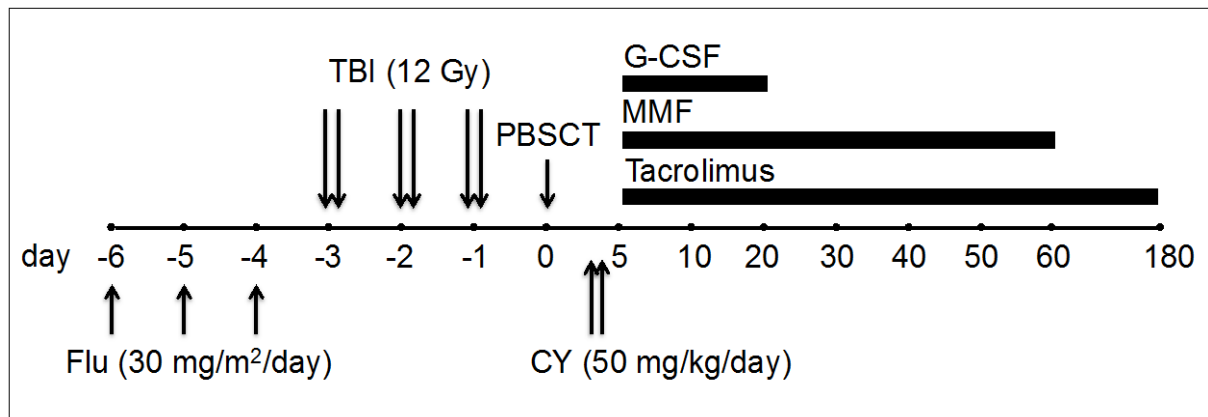
骨髓破壊的前処置による同種造血幹細胞移植の適応があるが、HLA 適合または一抗原不適合の血縁または非血縁のドナーを有さない血液悪性疾患患者

患者同意取得

症例適格性確認表を FAX



または



経過観察

移植後 30 日・100 日・12 ヲ月・24 ヲ月

2. 目的

骨髄破壊的前処置による同種造血幹細胞移植の適応があるが、HLA 適合または一抗原不適合の血縁または非血縁のドナーを有さない血液悪性疾患患者を対象として、「リン酸フルダラビン 150mg/m²、静注ブスルファン 12.8mg/kg、全身放射線照射 4Gy」または「リン酸フルダラビン 90mg/m²、全身放射線照射 12Gy」による骨髄破壊的前処置および移植後シクロホスファミド、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルによる GVHD 予防を用いた血縁者間 HLA 半合致移植の安全性と有効性を前向きに検討する。

3. 試験デザイン

多施設共同臨床第Ⅱ相試験

4. 選択基準

4.1. 適格基準

1. 疾患：骨髄破壊的前処置による同種造血幹細胞移植の適応となる血液悪性疾患患者
2. 年齢：15 歳以上、60 歳以下の患者
ただし、移植前処置として「リン酸フルダラビン 90mg/m²、全身放射線照射 12Gy」を選択する場合は 55 歳以下とする
3. 病期：第 2 寛解以降または非寛解の患者
第 1 寛解期の場合は下記 a)、b)、c)のいずれかの条件を満たす患者
 - a) 急性リンパ性白血病
 - ・ NCCN ガイドラインにおける染色体 Poor risk (低二倍性、MLL、t(9;22)(q34;a11.2)、複雑核型)
 - b) 急性骨髄性白血病(急性前骨髄性白血病を除く)
 - ・ 寛解導入に 2 コース以上を要した例
 - ・ NCCN ガイドライン version 2.2013 の poor リスク例 (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf) Complex (≥3 clonal chromosomal abnormalities), Monosomal karyotype (定義：2 つ以上の常染色体モノソミーか、1 つの常染色体モノソミーに構造異常を伴う), -5, 5q-, -7, 7q-, 11q23 -non t(9;11), inv(3), t(3;3), t(6;9), t(9;22), Normal cytogenetics with FLT3-ITD mutation
 - ・ ckit 変異を有する t(8;21), inv(16), t(16;16)例
 - ・ t(7;11)(p15;p15) (NUP98-HOXA9)を有する例
 - ・ 病期を問わない：骨髄異形成症候群からの既往が明らかな急性白血病
 - c) 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(WHO classification-based prognostic scoring system:WPSS)における high、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
4. 移植歴：過去の自家移植、同種移植の既往がない
5. Performance status(PS) 0-2 の患者
6. 主要臓器（心、肝、腎、肺）の機能が保たれている患者
T.Bil ≤ 2.0mg/dl、AST・ALT が正常値上限の 3 倍以下、C_{Cr} ≥ 30ml/min、心駆出率 ≥ 50%、SpO₂ ≥ 95%。
7. HLA 適合または一抗原不適合の血縁ドナーを有さない患者
8. HLA 適合または一抗原不適合の非血縁ドナーを有さない、または患者の病態などにより非血縁ドナーの調整を待つことができないと医師が判断した患者
9. 本研究への参加についての同意が文書で得られている患者
(患者が未成年の場合は代諾者および本人からの文書による同意)
10. 少なくとも 3 ヶ月以上の生存が可能と予測される患者

4.2. 除外基準

1. HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体のいずれかが陽性である患者
2. 活動性のある重複癌を有する患者
3. 活動性のある感染症を有する患者
4. 妊娠または妊娠の可能性がある患者および授乳中の患者
5. 移植前処置や移植片対宿主病予防に用いる薬剤（シクロホスファミド、フルダラビン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルなど）に対して過敏症の既往を有する患者
6. ドナーHLA に対して特異性のある HLA 抗体を有する患者
7. 移植前 13 日以内にプロトコール治療以外の化学療法の追加を要する患者
8. その他、担当医師が不相当と判断した患者

5. プロトコール治療計画

5.1. 移植前治療

Fludarabine (フルダラ®)	30mg/m ²	day -6,-5,-4,-3,-2
iv Busulfan (ブスルフェクス®)	3.2mg/kg	day -6,-5,-4,-3
全身放射線照射 (TBI)	4Gy	day -1

※TBI の実施日は day-1 を推奨するが、day-6 から day-1 までの期間であれば可とする

または、

Fludarabine (フルダラ®)	30mg/m ²	day -6,-5,-4
全身放射線照射 (TBI)	12Gy	day -3,-2,-1

※TBI の実施日は day-3,-2,-1 を推奨するが、day-6 から day-1 までの期間であれば可とする

5.2. GVHD 予防

Cyclophosphamide (エンドキサン®)	50mg/kg	day 3,4
Tacrolimus (プロGRAF®)	0.02-0.03mg/kg	day 5-180
Mycophenolate Mofetil (ミコフェノール酸モフェチル®)	15m/kg × 3	day 5-60

5.3. 移植細胞および HLA 適合性

HLA-A 座、B 座、C 座、DR 座に対する血清型または遺伝子型を確認し半合致（8 座中 4 座一致）または半合致に準ずる（8 座中 5 座一致）血縁者をドナーとし、day 0 に末梢血幹細胞の輸注を行う。

5.4. G-CSF

G-CSF は day5 より好中球生着まで投与を行う。G-CSF 製剤は Filgrastim (グラン®) を保険適応にもとづいて使用する。

6. 目標症例数と登録期間・研究期間

目標症例数：38 名

登録期間：2 年間（2014 年 8 月 1 日～2016 年 7 月 31 日）

研究期間：4 年間（2014 年 8 月 1 日～2018 年 7 月 31 日）

7. 主要評価項目(primary endpoint)

移植後 1 年時点での無イベント割合

8. 副次評価項目(secondary endpoint)

1. 移植後 100 日までの生着達成割合
2. 移植後 100 日・1 年・2 年までの非再発死亡割合
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症状況
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. 移植日～移植後 7 日目における発熱の状況
10. 移植前処置別の上記評価項目のサブグループ解析

9. 問い合わせ先

研究事務局：杉田 純一

北海道大学大学院医学研究科 血液内科学分野

〒060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目

TEL：011-706-7214 FAX：011-706-7823

E-mail：sugitaj@med.hokudai.ac.jp

データセンター

JSCT-Haplo14 データセンター

〒104-0031 中央区京橋 3-3-13 平和ビル 3 号館 4 階

TEL：03-6225-2025、FAX：0800-800-4855 又は 03-6225-2026

e-mail：jsct-office@umin.ac.jp

10. UMIN 臨床試験登録

UMIN 試験 ID：UMIN000014406

登録試験名：骨髄破壊的前処置による移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植の安全性と有効性の検討