

1. 試験番号：KSGCT1002/C-SHOT1003

2. 研究タイトル

静注用ブスルファン製剤 (ivBu) とシクロfosファミド (Cy) を用いた移植前治療による同種造血幹細胞移植の有効性と安全性の検討多施設共同臨床試験

3. 試験責任者

責任者：がん・感染症センター 都立駒込病院 血液内科 山下 卓也
副責任者：愛知県厚生連 安城更生病院 血液・腫瘍内科 澤 正史

4. 試験の目的

静注用ブスルファン製剤 (ivBu) とシクロfosファミド (Cy) を用いた移植前治療法による同種造血幹細胞移植の有効性と安全性を評価する。また、本試験の付随研究として、ブスルファンの血中濃度を測定し、日本人における静注用ブスルファン(ivBU)大量投与時の体内動態を明らかにする。

5. 患者適格規準

- (1) 同意取得時の年齢が 16 歳以上かつ 55 歳未満
- (2) CML、AML、MDS と診断され、同種造血幹細胞移植の適応となる患者
- (3) HLA-A、B、DR 血清型が適合し、かつ、下記のいずれかの条件を満たす血縁または非血縁ドナーからの骨髄または末梢血幹細胞の提供が決定していること
 - 1) HLA-A、B、DRB1 遺伝子型適合
 - 2) HLA-A、B 遺伝子型適合、かつ、HLA-DRB1 1 座のみ遺伝子型不適合
- (4) ECOG performance status が 0 または 1 であること
- (5) 以下のすべての主要臓器機能が保持されていること
 - 1) 酸素非投与での動脈血酸素飽和度が 94%以上 (非観血的測定も可)
 - 2) 血清クレアチニン値が 2.0mg/dL 以下
 - 3) 血清総ビリルビン値が 1.5mg/dL 以下
 - 4) AST、ALT、 γ -GTP 値が施設基準値上限の 3 倍以下
 - 5) 心電図上、治療を要する異常所見がない
 - 6) 心臓超音波検査にて、左室駆出率 (ejection fraction) が 50%以上
- (6) 本試験への参加について本人から文書での同意が得られていること
未成年者については本人及び親権者からの同意を必要とする

6. 患者除外規準

- (1) インスリンの継続的使用によってもコントロール不良の糖尿病を有する症例
- (2) 降圧剤使用によってもコントロール不良の高血圧を有する症例
- (3) 活動性の感染症を有する症例
- (4) TPHA 陽性症例、HBs-Ag 陽性症例、HCV 抗体陽性症例
- (5) HTLV-I 抗体陽性症例、HIV 抗体陽性症例
- (6) 移植後 100 日以上生存が期待できないと判断される症例
- (7) 活動性の重複癌を有する症例
- (8) 妊婦あるいは授乳中の症例
- (9) 精神症状を有する症例
- (10) 造血幹細胞移植の既往がある症例
- (11) その他、担当医が不適切と判断した症例

7. 治療計画

移植前治療は下記のスケジュールで実施する。

Day		-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
ivBu	0.8mg/kg	□□	□□□	□□□	□□□	□□□□					
Cy	60mg/kg							↓	↓		
	BM										
HCT	or										↓
	PBSC										

GVHD 予防

- (1) Cyclosporine + short term methotrexate あるいは tacrolimus + short term methotrexate にて以下のいずれかのレジメンにて実施する。移植日を day 0 と定義して、day -1 より cyclosporine 3mg/kg/day または tacrolimus 0.02~0.03mg/kg/day を 24 時間持続点滴静注にて投与する。
- (2) 移植後 4 週間を経過して、経口摂取が十分に可能となった時点で cyclosporine または tacrolimus を経口投与に変更する。この時点での静注での 1 日投与量の cyclosporine は 2 倍、tacrolimus は 3 倍の経口薬に変更し、1 日 2 回 12 時間毎に投与する。
- (3) 移植後 50 日を経過した時点で、急性 GVHD の発症を認めない場合は、cyclosporine または tacrolimus の減量を開始する。GVHD の発症を認めない限り、1 週間に 5% ずつ減量することを目安として、移植後 180 日程度で cyclosporine または tacrolimus の投与を終了する。
- (4) Methotrexate は、day 1 に 10~15mg/m²、day 3、6、11 にそれぞれ 7~10mg/m² を緩徐に静注、あるいは 30~60 分かけて点滴静注する。Day 11 の投与は、HLA-A、B、DRB1 遺伝子型適合の血縁ドナーからの移植においては行わない。

8. 主要評価項目

移植後 1 年の無イベント生存率

9. 副次的評価項目

- (1) 移植前治療開始日から移植後 28 日以内の Bearman grade 2 以上の臓器障害
- (2) 移植後 100 日以内の生着率
- (3) 移植後 100 日以内の非再発死亡率
- (4) 移植後 100 日以内の SOS (sinusoidal obstruction syndrome) 発症率
- (5) Grade II-IV の急性 GVHD 発症率
- (6) 慢性 GVHD 発症率
- (7) 移植後 1 年の全生存率、再発率

10. 目標症例数と登録期間

目標症例数 : 55 例

試験期間 : 2010 年 6 月から 2013 年 5 月

症例登録期間 : 2010 年 6 月から 2012 年 5 月

さらに、最終症例の登録から 1 年後に、一斉調査を実施する。

11. 試験参加予定施設

関東造血幹細胞移植共同研究グループ (KSGCT)

群馬大学医学部附属病院	血液内科
群馬県済生会前橋病院	白血病治療センター
慶應義塾大学病院	血液・感染・リウマチ内科
東京慈恵会医科大学附属病院	腫瘍・血液内科
東京大学医科学研究所附属病院	血液腫瘍内科
NTT 東日本関東病院	血液内科
東京大学医学部附属病院	血液腫瘍内科
がん・感染症センター 都立駒込病院	血液内科
千葉大学医学部附属病院	血液内科
千葉市立青葉病院	内科 (血液)
横浜市立大学附属市民総合医療センター	血液内科
神奈川県立がんセンター	血液内科
横浜市立大学医学部附属病院	リウマチ・血液・感染症内科
東海大学医学部	血液腫瘍内科
成田赤十字病院	血液腫瘍科
自治医科大学附属さいたま医療センター	血液科
埼玉医科大学国際医療センター	造血器腫瘍科
埼玉医科大学総合医療センター	血液内科
静岡赤十字病院	血液内科

名古屋 BMT グループ (NBMTG)

名古屋第一赤十字病院	血液内科
------------	------

名鉄病院	血液内科
名古屋掖済会病院	血液内科
名古屋大学医学部附属病院	血液内科
愛知県がんセンター中央病院・研究所	血液・細胞療法部
名古屋第二赤十字病院	血液・腫瘍内科
名古屋市立大学病院	血液・化学療法内科
国立病院機構 名古屋医療センター	血液内科
浜松医科大学医学部附属病院	血液内科
静岡県西部浜松医療センター	血液科
愛知医科大学病院	血液内科
藤田保健衛生大学医学部	血液内科
岡崎市民病院	血液内科
安城更生病院	血液・腫瘍内科
江南厚生病院	血液・腫瘍内科
三重大学医学部附属病院	血液・腫瘍内科
鈴鹿中央病院	血液内科
山田赤十字病院	内科（血液内科・感染症内科）