

1. 試験番号：KSGCT1102

2. 研究タイトル

再生不良性貧血に対する低用量抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン(anti-thymocyte globulin: ATG)を用いた同種造血幹細胞移植療法の有効性と安全性の検討

3. 試験責任者

自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科 賀古 真一

4. 試験の目的

再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植における FLU/CY/low-dose ATG(±TBI)による移植前処置の安全性と有効性を検討する。

5. 患者適格規準

- (1)やや重症、重症、最重症もしくは輸血依存性中等症の後天性再生不良性貧血患者。
- (2)診断からの期間、造血幹細胞移植以外の前治療の有無については問わない。ATG 再投与も可とする。
- (3)同意取得時の年齢が 16 歳以上かつ 65 歳以下。
- (4)以下の HLA の条件を満たす血縁もしくは非血縁ドナーを有する。
 - 1)血縁ドナーに関しては HLA の A/B/DR 座の血清学的検査がすべて一致しているか、もしくは HLA の A/B/DR 座の血清学的検査で一座のみ不一致が認められ、不一致座以外の 5 座に関しては A/B/DRB1 座の遺伝子型検査でも一致している者とする。
 - 2)非血縁ドナーに関しては HLA の A/B/DRB1 座の遺伝子型検査がすべて一致しているか、もしくは DRB1 のみに一遺伝子座の不一致が認められ者とする。ただし C 座についても遺伝子型検査を行い、GVHD の高リスク不一致を有するドナーは除外する。
 - 3)HLA の不一致がある場合には患者の抗 HLA 抗体の有無を調べ、抗 HLA 抗体が存在する場合には、抗体に対する HLA を有さないドナーを選択することとする。
- (5)ECOG performance status が 0 または 1 であること。すなわち、無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく発病前と同等に振舞える、あるいは軽度の症状があり肉体運動は制限を受けるが、歩行・軽労働・坐業はできること。
- (6)以下のすべての主要臓器機能が保持されている。
 - 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 1.5 mg/dL 以下。
 - 3)血清総ビリルビン値が 1.5 mg/dL 以下。
 - 4)GOT (AST) 及び GPT (ALT) 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)心エコー上、左室駆出率(ejection fraction : EF)が 55%以上。
- (7)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およ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治療困難なコントロール不良の糖尿病の現有。
- (2)コントロール不良な高血圧の現有。
- (3)コントロール不良な活動性の感染症の現有。
- (4)骨髄 G-banding 又は FISH 法による 7 番染色体の異常の検出。
- (5)活動性の重複癌の現有。
- (6)妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性がある女性。
- (7)コントロール不良な精神症状を有し、試験への参加が困難と判断される患者。
- (8)B 型肝炎ウイルス抗原(HBsAg あるいは HBeAg)が陽性
- (9)HIV 抗体が陽性
- (10)移植前処置薬 (リン酸フルダラビン、シクロホスファミド、サイモグロブリン)、GVHD 予防薬 (シクロスポリン、タクロリムス、メトトレキサート) に過敏症の既往を有する患者。
- (11)造血幹細胞移植の既往がある患者。

7. 治療計画

(1) 幹細胞種類

幹細胞としては骨髄が推奨されるが、移植日程調整や感染症合併などの理由の記載があれば末梢血でも構わない。

(2) 移植前処置

下記を移植前処置とする。

day -6~-3 : リン酸フルダラビン 30mg/m²

day -6~-3 : シクロホスファミド 25mg/kg

day -4,-3 : サイモグロブリン 1.25mg/kg

*ドナーが HLA の A/B/DR 6/6 抗原一致血縁者以外の場合には day-1 に 1 回 2Gy, 1 日 1 回の全身放射線照射を施行する。ただし、day-7~0 の範囲での照射日変更を認める。肺の遮蔽は行わない。

(3) GVHD 予防方法

1) シクロスポリンもしくはタクロリムスの投与について

- ドナーが HLA の A/B/DR 6/6 抗原一致血縁者の場合には、day-1 からシクロスポリン 3mg/kg の持続静注もしくは 2 分割静注を開始する。
- ドナーが HLA の A/B/DR 6/6 抗原一致血縁者以外のドナーの場合には day-1 よりタクロリムス 0.03 mg/kg/day の持続静注を開始する。適宜血中濃度を測定し、副作用の出現状況などと合わせて用量を調整する。

2) メトトレキサートの投与

- ドナーが HLA の A/B/DR 6/6 抗原一致血縁者の場合には、メトトレキサートを day1 に 10 mg/m²、day3、6 にそれぞれ 7 mg/m²、点滴静注する。
- ドナーが HLA の A/B/DR 5/6 抗原一致血縁者、もしくは A/B/DRB1 6/6 遺伝子座一致の非血縁者の場合には、メトトレキサートを day1 に 10 mg/m²、day3、6、11 にそれぞれ 7 mg/m²、点滴静注する。
- ドナーが HLA の DRB1 1 遺伝子座に不一致を有する非血縁者の場合には、メトトレキサートを day1 に 15 mg/m²、day3、6、11 にそれぞれ 10mg/m²、緩徐に点滴静注する。

8. 主要評価項目

主要評価項目は 1 年生存率

9. 副次的評価項目

- (1) 生着率
- (2) grade II 以上の急性 GVHD 発症率
- (3) 慢性 GVHD 発症率
- (4) 混合キメラの頻度
- (5) CMV 感染症発症率
- (6) PTLD 発症率
- (7) DLT 発現率 (初期 4 週間、各投与コース、全投与コース)

10. 目標症例数と登録期間

目標症例数 : 28 例

試験期間 : 2011 年 8 月から 2013 年 8 月

症例登録期間 : 2011 年 8 月から 2013 年 7 月

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)

神奈川県立がんセンター

慶応義塾大学病院

自治医科大学附属さいたま医療センター

千葉市立青葉病院

血液内科

血液内科

血液科

内科

千葉大学医学部附属病院
東海大学医学部附属病院
東京慈恵会医科大学
成田赤十字病院
横浜市立大学附属市民総合医療センター
横浜市立大学付属病院

血液内科
血液内科
腫瘍・血液内科
血液腫瘍科
血液内科
リウマチ・血液・感染症内科