

North Japan Hematology Study Group (NJHSG)

フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL)における、自家末梢血幹細胞移植とチロシンキナーゼ阻害剤(TKI)での維持療法の安全性について検討する多施設臨床試験

試験実施計画書

北日本血液研究会

研究代表者；豊嶋崇徳

北海道大学大学院医学研究科内科学講座血液内科学分野

研究事務局；近藤 健

北海道大学病院血液内科

060-8648

札幌市北区北14条西5丁目

tel 011-706-7214, fax 011-706-7823

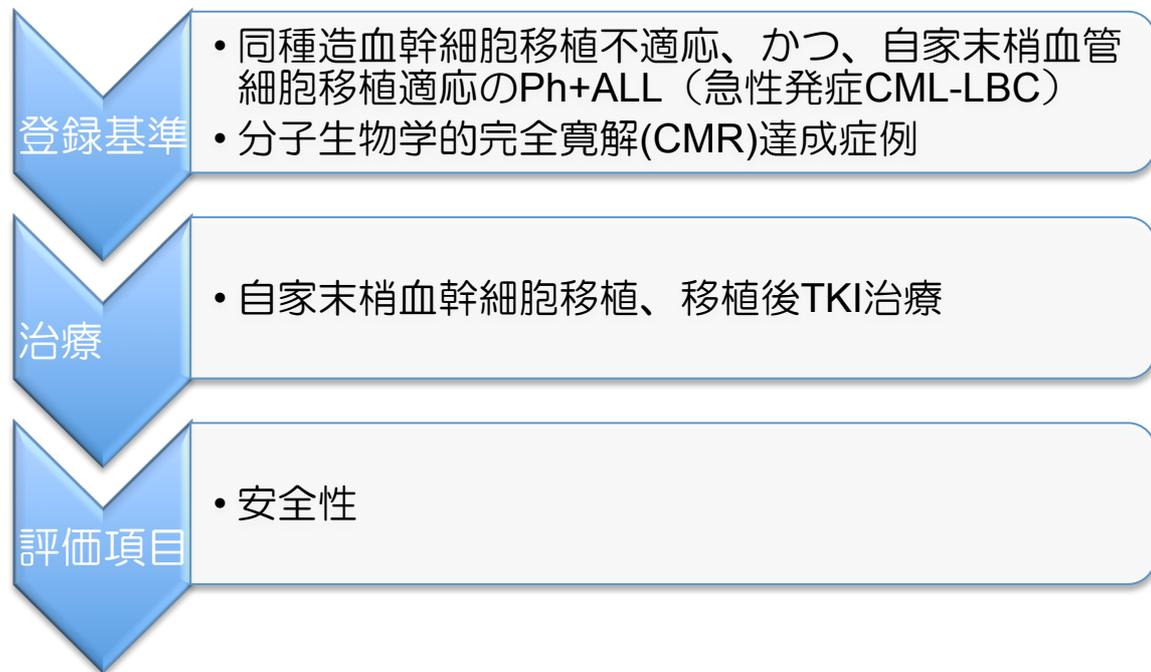
2013年1月 プロトコール委員会コンセプト承認

2013年3月 実施計画案 第1.1版

2013年6月 実施計画案 第1.2版

0 概要

0.1 シェーマ



0.2 研究目的

同種造血幹細胞移植非適応で分子生物学的完全寛解を達成したフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ白血病(Ph+ALL)患者を対象として自家末梢血幹細胞移植を行い、その後、チロシンキナーゼ阻害剤(tyrosine kinase inhibitor, TKI)での維持療法を行うことのfeasibilityを検討する。

0.3 評価項目

0.3.1 主要評価項目

分子生物学的寛解を達成した Ph+ALL（急性転化発症の CML-LBC を含む）症例に自家移植、および、その後の TKI 維持療法を行うことの安全性（day 100 での生存率、治療関連死亡の有無、非血液毒性の頻度）

0.3.2 副次的評価項目

- ① 1年、3年での全生存率(OS)、無再発生存率(RFS)、無事象生存率(EFS)

- ② 末梢血幹細胞採取時の採取細胞でのRT-PCRにおけるbcr-abl検出の有無と再発の関連
- ③ Hematopoietic Cell Transplant-Comorbidity Index (HCT-CI)
- ④ 再発時の遺伝子変異の有無、併せて初発時の変異についても保存検体で解析する。

0.4 対象（適格基準）

染色体分析Ph 染色体またはRT-PCRでminor bcr-ablが確認されている急性リンパ白血病(Ph+ALL)患者で、以下の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

0.4.1 選択基準

- ① 初発 Ph+ALL として発症し、化学療法（TKI 単剤での治療も含む）にて治療し、骨髄検査にて分子生物学的完全寛解を達成した患者。尚、WHO 分類での Mixed-phenotype acute leukemia with t(9;22)についても、下記②に該当する症例は適格とする。
- ② 慢性期／移行期を経た慢性骨髄性白血病リンパ性急性転化は含まない。リンパ性急性転化で発症する CML については、Ph+ALL との異同が問題となるため、Ph 陽性と判明した時点で、可能な限り好中球 FISH を検討し陽性症例は急性発症での CML-lymphoid BC として登録可能とする。
- ③ 年齢：50 歳以上 70 歳以下
- ④ ECOG 0～1 の患者
- ⑤ 臓器予備能が保たれており自家末梢血幹細胞移植が可能と判断される患者
- ⑥ 主治医が年齢、ドナーの有無、その他の理由で同種移植より自家末梢血幹細胞移植が適応と判断した患者
- ⑦ 文書による同意が得られた患者

0.4.2 除外基準

- ① 活動性の重複がんを有する患者
- ② コントロール困難な重度の既往歴または合併症を有する患者
- ③ 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される患者

- ④ 認知障害を有する患者
- ⑤ その他、試験への参加が困難と担当医師が判断した患者

0.5 試験計画

0.5.1 検体保存登録

急性リンパ性白血病（ALL）と診断後、末梢血で bcr-abl キメラ遺伝子スクリーニングを行う。併せて検体保存の同意を取得し、研究実施施設に骨髓 3ml、末梢血 20ml を送付する。検体は細胞分離の上、凍結保存する。尚、検体保存については診断のための評価時に併せて行っても良い。

スクリーニング検査にて bcr-abl 陽性が診断されたら、事務局に結果を報告する。治療については各施設の治療方針に基づき化学療法を行う。寛解導入療法、地固め療法については特に規定はしないが、通常、TKI 併用化学療法が行われる。

0.5.2 本登録、自家末梢血幹細胞移植

通常の治療過程で行う骨髓検査にて分子生物学的完全寛解が達成されたら、本研究参加への同意を取得する。同意取得後、骨髓検査での高感度 RT-PCR にて bcr-abl 遺伝子が陰性化していることを中央検査にて確認できた症例を本登録とする。本登録が行われたら、速やかに自家移植のための末梢血幹細胞を採取する。末梢血幹細胞採取後には、速やかに自家移植を行う。移植前処置については、LEED 療法を行う。

0.5.3 移植後 TKI 維持療法

移植後、末梢血数が正常値になった時点で dasatinib 140mg を投与する。Dasatinib が不耐容と判断された場合には、imatinib 600mg の投与とする。Imatinib にも不耐容であった場合には TKI 中止とする。

0.6 安全性評価

安全性については、有害事象、重篤な有害事象（SAE）を評価する。

- 1) 自家末梢血幹細胞採取から、移植、生着まで、
 - 2) 自家末梢血幹細胞移植後 TKI 維持療法時期、
- についての有害事象、合併症および、それらの処置のための併用薬、併用療法、

血液学的検査値、血液生化学検査値を含む臨床パラメータ、内科的診察を評価する。

0.7 予定登録症例数と研究期間

予定登録症例数：5 例

登録期間：IRB 承認時から2016年3月31日まで（3年間）

本研究期間：最終登録症例の自家移植実施から100日後まで

追跡期間：最終登録症例の自家移植実施から3年間の追跡