

抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンを用いた 同種末梢血幹細胞移植療法の 多施設共同パイロット試験

北海道大学血液内科

重松明男

豊嶋崇徳

2013 年 6 月 20 日第 1.0 版

2013 年 7 月 1 日第 1.1 版

2013 年 8 月 31 日第 1.2 版

2013 年 9 月 24 日第 1.3 版

1. 研究の概要

1.1. 試験デザイン

【対象】

- 同種造血幹細胞移植治療の適応となる、16 歳～65 歳の血液悪性疾患患者
- 原疾患の病勢がコントロールされている(4.1.1 参照)
- HLA-A,-B,-DR 抗原適合の血縁者もしくは非血縁 PBSCT ドナーが存在する

【登録】

ドナー同意確認後、術前健診で末梢血幹細胞採取が決定された時点～前処置開始前

【プロトコル治療】

- 同種末梢血幹細胞移植
- GVHD 予防;サイモグロブリン 1mg/kgday-2,-1+カルシニューリン阻害薬+MTX
- 移植前処置;規定しない

【エンドポイント】

●主要評価項目

移植後 1 年 CMV 感染,出血性膀胱炎、PTLD 発症率

○副次的評価項目

- (a) 好中球生着率
- (b) グレード 2 以上の急性 GVHD 発症率
- (c) グレード 3 以上の急性 GVHD 発症率
- (d) 全慢性 GVHD の発症率
- (e) 重度の慢性 GVHD の発症率
- (f) 移植後 1 年 documentedinfection 発症率
- (g) 移植後 1 年再発率
- (h) 移植後 1 年感染症関連死亡率
- (i) 移植後 1 年非再発死亡率
- (j) 移植後 2 年全生存率、非再発死亡率
- (k) 移植後 100 日, 1 年免疫能

1.2.研究課題

抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンを用いた同種末梢血幹細胞移植療法の多施設共同パイロット試験

1.3.研究デザイン

多施設共同前向き臨床試験(パイロット試験)

1.4.背景と目的

同種造血幹細胞移植は難治性血液悪性疾患の治療において不可欠な治療法であるが、移植細胞によって、生着までの経過や合併症が異なる。同種末梢血幹細胞移植(peripheral blood stem cell transplantation、PBSCT)においては同種骨髄移植と比較して、好中球の生着が早期に認められるが、重症急性移植片対宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)および慢性 GVHD の発症頻度が増加すると報告されており、非再発死亡および QOL の低下が大きな問題である(1,2)。移植前に T 細胞に対する抗体である抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン(anti-thymocyte immunoglobulin、ATG)を用いることにより、重症急性 GVHD および慢性 GVHD の発症頻度が低下することが報告されている(3)。同種造血幹細胞移植後は免疫抑制状態となるため、易感染性が認められるが、ATG の併用によりさらに細胞性免疫が低下するため、サイトメガロウイルス(cytomegalovirus, CMV)などのウイルス感染症や移植後リンパ増殖性疾患(post-transplant lymphoproliferative disorders, PTLN)が増加する可能性が考えられる(4)。また、日本では欧米と比較して GVHD の頻度は低いため(5)、欧米からの報告における ATG 投与量は日本人においては過多であると一般的に考えられている。また、日本で使用可能な ATG 製剤であるサイモグロブリン(商品名)は 2008 年に保険収載された薬剤であり全国的に使用経験に乏しい現状である。

GVHD のハイリスクである同種 PBSCT 患者を対象に対して ATG を併用することにより重症 GVHD を減少させるため、本試験においては、まず低用量 ATG 併用 PBSCT における安全性、特に感染症について多施設共同のパイロットスタディーにより検討する。

1.5.治療計画(概要:1.1 試験デザインを参照)

同種造血幹細胞移植治療の適応となる血液悪性疾患(急性および慢性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫)を有する 16～65 歳の患者で、原疾患がコントロールされており(4.1.1 参照)、HLA-A、-B、-DR6 抗原適合の血縁者もしくは非血縁者ドナーが存在し、かつドナーおよび患者から末梢血幹細胞移植の同意が得ら

れた患者を対象とする。移植前処置は、臨床試験上特に規定はしないこととし、GVHD 予防法をプロトコル治療として規定する。GVHD 予防法はカルシニューリン阻害薬+短期メソトレキサートを原則として用いる、これにサイモグロブリンを患者体重あたり 1mg/kg を 2 日間併用する。

1.6.実施施設

北日本血液研究会に属する以下の施設において実施する。その他、希望する施設があれば参加可能である。

- 1 北海道大学血液内科
- 2 北楡会札幌北楡病院血液内科
- 3 市立札幌病院血液腫瘍内科
- 4 市立函館病院内科
- 5 市立旭川病院血液内科
- 6 北海道がんセンター血液内科

1.7.評価項目

1.7.1.主要評価項目

移植後 1 年 CMV 感染、出血性膀胱炎、PTLD 発症率

1.7.2.副次的評価項目

- (a) 好中球生着率
- (b) グレード 2 以上の急性 GVHD 発症率
- (c) グレード 3 以上の急性 GVHD 発症率
- (d) 全慢性 GVHD の発症率
- (e) 重度の慢性 GVHD の発症率
- (f) 移植後 1 年 documented infection 発症率
- (g) 移植後 1 年再発率
- (h) 移植後 1 年感染症関連死亡率
- (i) 移植後 1 年非再発死亡率
- (j) 移植後 2 年全生存率、非再発死亡率
- (k) 移植後 100 日、1 年免疫能

1.8.目標被験者数

3 年間で 6 例とする。

1.9.研究実施期間

登録期間として平成 25 年 11 月～平成 27 年 11 月の 2 年とする。追跡調査期間として移植後 1 年を追加して計 3 年とする。