

JCOG0907

成人 T 細胞白血病・リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植療法を組み込んだ治療法に関する非ランダム化検証的試験実施計画書 ver2.21

Single-arm confirmatory trial for the strategy including allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma

ATL-alloHSCT

グループ代表者:永井 宏一

国立病院機構 名古屋医療センター 血液内科

研究代表者(研究代表医師):塚崎 邦弘

埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科
〒350-1298 埼玉県日高市山根 1397-1

研究事務局:福島 卓也

琉球大学医学部保健学科 病態検査学講座
〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原 207 番地

2005年9月24日	JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC505)
2010年7月26日	JCOG プロトコール審査委員会審査承認
2014年9月3日	ver. 2.0 改正 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 9月10日発効
2016年4月26日	ver. 2.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 5月9日発効
2018年9月28日	ver. 2.2 改訂(臨床研究法対応)JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2018年11月12日	ver. 2.21 修正 JCOG データセンター長承認
2018年11月22日	国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会承認

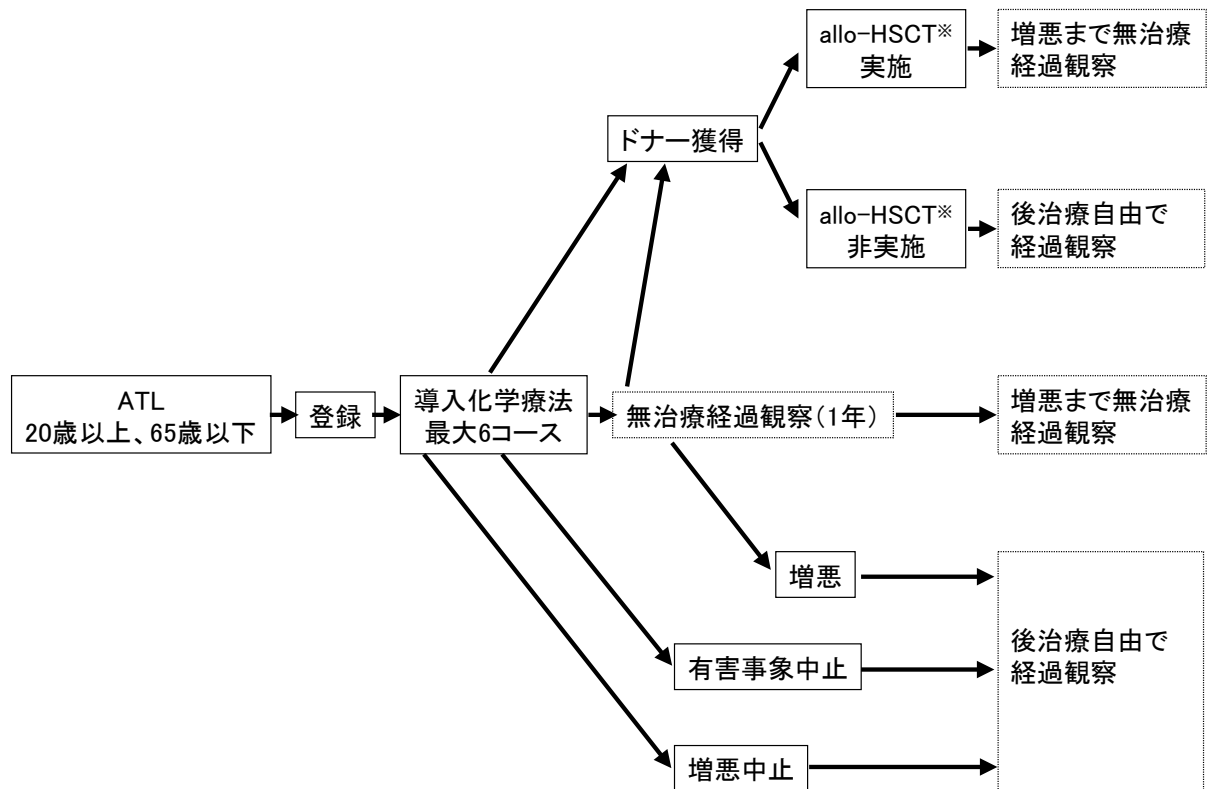
0. 概要

本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に基づく「特定臨床研究」として行う。本プロトコルにおける、研究代表医師は JCOG における研究代表者を指す。

研究名称:「成人 T 細胞白血病・リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植療法を組み込んだ治療法に関する非ランダム化検証的試験」

平易な研究名称:「成人 T 細胞白血病・リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植を組み込んだ治療法に関する非ランダム化検証的試験」

0.1. シェーマ



※allo-HSCT: 同種造血幹細胞移植

同種造血幹細胞移植:

対象		試験治療(ver2.0)
Aggressive ATL	20-49 歳	骨髄破壊的同種造血幹細胞移植(MAC)
	50-55 歳	原則として骨髄破壊的同種造血幹細胞移植(MAC) 条件※を満たす場合のみ骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植(RIST)
	56-65 歳	骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植(RIST)

※ ①前処置開始前、感染症治療のため抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤が継続投与されている、② クレアチニン>2.0 mg/dL かつ ≤3.0 mg/dL、の少なくとも一項目を満たす

0.2. 目的

20 歳以上 65 歳以下の ATL 患者に対して、導入化学療法を施行しながら、ドナーが確保された場合に同種造血幹細胞移植(以下、特に区別する必要が無い場合は「移植」と略す)を積極的に施行する治療の有効性と安全性を検討する。

Primary endpoint: 3 年生存割合

Secondary endpoints: 全生存期間、ドナー獲得例/ドナー非獲得例別の 3 年生存割合、移植例/非移植例別の 3 年生存割合、全移植実施例/全移植非実施例の 3 年生存割合、その他のサブグループ(MAC 例、RIST 例、全 MAC 実施例、全 RIST 実施例)の 3 年生存割合、有害事象発生割合、治療関連死亡割合

0.3. 対象

- 1) 形態学的に ATL に特徴的な異常リンパ球の増殖がみられ、かつ、細胞表面形質や免疫組織化学染色の検査所見が ATL として矛盾しない(3.2.1.~3.参照)。
- 2) 血清抗 HTLV-I 抗体が陽性である。
- 3) ATL の病型分類(3.3.)にて、急性型、リンパ腫型、予後不良因子を有する慢性型のいずれかである※。
「予後不良因子を有する慢性型」とは以下のいずれか 1 つ以上を満たすものを指す。但し、慢性肝障害のためと判断される、LDH のみが異常な慢性型患者は対象としない※。
 - ① 血清 BUN > 25 mg/dL
 - ② 血清 LDH > 300 U/L
 - ③ 血清アルブミン < 3.5 g/dL
 ※病型分類および予後不良因子の評価には登録前 7 日以内に実施された最新の検査値を用いる。
- 4) 登録日の年齢が 20 歳以上、65 歳以下である。
- 5) Performance status (PS) は ECOG の規準で 0~3 である(PS は必ず診療録に記載すること)
- 6) 他のがん腫に対する治療も含めて化学療法、放射線療法のいずれも受けていない。ただし、本疾患に対してステロイド単独の投与、レチノイドの内服、皮膚病変に対する副腎皮質ホルモン剤を含む外用剤の使用と局所放射線照射、局所電子線照射、光化学療法が先行されていてもよい。
- 7) 臨床診断で中枢神経系浸潤がない(髄液検査、脳 CT・MRI は必須ではないが、臨床的に中枢神経系浸潤が疑われる場合は髄液検査、脳 CT、脳 MRI の 1 つ以上の検査を行い、中枢神経系浸潤が無いことを確認する)。
- 8) 登録前 28 日以内の心エコーによる計測にて、左室駆出率(Ejection fraction: EF) $\geq 50\%$ である。
- 9) 登録前 7 日以内の最新の検査で、以下の全てを満たす(登録日の前週の同一曜日は可)。ただし、骨髄、肝、肺への浸潤、高カルシウム血症がみられた場合には、それぞれ以下①~⑥の※印で示された値を満たすこと(重複する場合もすべて適用する)。
 - ① 血清クレアチニン $\leq 1.3\text{mg/dL}$
(※血清補正 Ca $\geq 11.0\text{ mg/dL}$ の高カルシウム血症がある場合は、血清クレアチニン $\leq 2.0\text{ mg/dL}$)
 - ② 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
(※骨髄浸潤がある場合は、好中球数 $\geq 500/\text{mm}^3$)
 - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
(※骨髄浸潤がある場合は、血小板数 $\geq 2 \times 10^4/\text{mm}^3$)
 - ④ AST $\leq 100\text{ IU/L}$ かつ ALT $\leq 100\text{ IU/L}$
(※肝浸潤がある場合は、AST $\leq 500\text{ IU/L}$ かつ ALT $\leq 500\text{ IU/L}$)
 - ⑤ 総ビリルビン $\leq 2.0\text{ mg/dL}$
(※肝浸潤がある場合は、総ビリルビン $\leq 5.0\text{ mg/dL}$)
 - ⑥ PaO₂ $\geq 65\text{ torr}$ 以上
(※肺浸潤がある場合は、PaO₂ $\geq 60\text{ torr}$ 以上)
 - ⑦ 十二誘導心電図にて虚血性変化・心房細動・治療を要する心室性不整脈のいずれをも認めない。
ただし、①~⑥の※については、以下のことに留意する。
 - ・ 高カルシウム血症がある場合は、血清 P 値を測定し、血清 P 値が 2.7 mg/dL より低い場合は intactPTH が高値でないことを確認し、高カルシウム血症が原発性副甲状腺機能亢進症によるものではないことを確認する。原発性副甲状腺機能亢進症と診断された場合、登録しない。
 - ・ 骨髄浸潤は、骨髄穿刺または骨髄生検により ATL 細胞の浸潤が確認されたものとする。
 - ・ 肝浸潤は、腹部エコーや CT により浸潤を思わせる画像所見があり、かつ肝癌や肝硬変、慢性活動性肝炎等によるものではないと判断されたものとする。
 - ・ 肺浸潤は、喀痰の細胞診などにより ATL 細胞の存在が証明されたものとする。
- 10) 血縁もしくは非血縁者のドナーが得られた場合、同種造血幹細胞移植を受ける意志がある。
- 11) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

0.4. 治療

0.4.1. 導入化学療法(mLSG15:VCAP/AMP/VECP 療法)

以下の、a、b、c の 3 つの化学療法を、28 日を 1 コースとして最大 6 コースまで、d の髄注を 2 コースごとに最大 3 回まで行う。

a ブロック: VCAP 療法

ビンクリスチン	1mg/m ² (max. 2.0 mg) iv	day 1
シクロホスファミド	350 mg/m ²	div day 1
ドキシソルビシン	40 mg/m ² div	day 1
プレドニゾン	40 mg/m ² po	day 1

b ブロック: AMP 療法

ドキシソルビシン	30 mg/m ² div	day 8
ラニムスチン	60 mg/m ² div	day 8
プレドニゾン	40 mg/m ² po	day 8

c ブロック: VEGP 療法

ビンデシン	2.4 mg/m ² iv	day 15
エトポシド	100 mg/m ² div(or 200 mg/m ² po)	day 15~17
カルボプラチン	250 mg/m ² div	day 15
プレドニゾン	40 mg/m ² po	day 15~17

d ブロック: 髄注(中枢神経浸潤予防)

2、4、6 コース a ブロックの治療開始日の当日、前日、または前々日に施行する。

(1、3、5 コースの c ブロックの次の治療で a ブロックの直前か当日に実施される。)

シタラビン	40 mg/body IT	a ブロックの当日、前日、または前々日
メトレキサート	15 mg/body IT	a ブロックの当日、前日、または前々日
プレドニゾン	10 mg/body IT	a ブロックの当日、前日、または前々日

導入化学療法と平行して、移植ドナーの検索を行う。ドナーが得られ移植が可能となった場合は速やかに移植の準備を行う。ドナー獲得が確定した日(ドナーの最終同意が得られた後、移植日を確定した日)までに増悪がなければ移植に入る。ドナーが得られない場合は導入化学療法を最大 6 コースまで行う。導入化学療法終了後 1 年以内にドナーが得られた場合は、その時点で移植を行う。1 年以内にドナーが得られなかった場合は、その後は増悪するまで無治療経過観察とする。

モガムリズマブ併用 mLSG 15 療法

<ver2.1.での追記事項>

ver 2.1 で本試験では導入化学療法後の治療効果判定結果によらず、モガムリズマブ併用 mLSG15 療法への治療変更は行わないこととした。(「2.3.1. 導入化学療法(mLSG15 療法:VCAP/AMP/VECP 療法)」を参照)

0.4.2. 同種造血幹細胞移植に関する骨髄破壊的/非破壊的の適応規準

1) 骨髄破壊的同種造血幹細胞移植:MAC

前処置開始前の最新の検査値で以下のいずれか条件を満たす場合には骨髄破壊的同種造血幹細胞移植(MAC)を行う

- ① 登録時年齢が 20-49 歳
- ② 登録時年齢が 50-55 歳、かつ、以下のいずれの条件も満たす
 - 前処置開始前 7 日以内の最新の血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL 以下
 - 前処置開始前 14 日以内に感染症に対して抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤のいずれの治療も行われていない(推奨される併用療法・支持療法は 6.4.2 に記載)

2) 骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植: RIST

前処置開始前の最新の検査値で以下のいずれか条件を満たす場合には骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植(RIST)を行う

- ① 登録時年齢が 50-55 歳、かつ、以下のいずれかの条件を満たす
- 前処置開始前 7 日以内の最新の血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL を超えるが 3.0 mg/dL 以下
 - 前処置開始前 14 日以内に感染症に対して抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤のいずれかの治療が行われている
- ② 登録時年齢が 56-65 歳

0.4.3. 同種造血幹細胞移植(骨髄破壊的同種造血幹細胞移植:MAC)

移植は導入化学療法最終抗がん剤投与日の翌日を day1 として day14 から day56 の間に前処置を開始する。ただし、左室駆出率<50%の患者は移植を行わない。AST>100 IU/L、ALT>100 IU/L、血清クレアチニン>2.0 mg/dL、PS \geq 3 のいずれかを有する患者は、回復を待ってから移植を施行する。ただし 50-55 歳の患者で、前処置開始前 7 日以内の最新の血清クレアチニンが 2.0 mg/dL を超えるが 3.0 mg/dL 以下の場合は RIST を選択する。前処置法は血縁者間移植では BU/CY、非血縁者間移植では TBI/CY を実施する。

1)BU/CY(血縁者ドナー)

ブスルファン:投与法は、以下の①または②とする。

	①	0.8 mg/kg x 4/day	div	day-7~day -4
	②	3.2 mg/kg x 1/day	div	day-7~day -4
シクロホスファミド		60 mg/kg/day	div	day-3, day -2
造血幹細胞移植				day 0

髄注(中枢神経浸潤予防)

幹細胞が生着し血小板が $7 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上に回復したら、下記の髄注を行う。

シタラビン	40 mg/body
メトトレキサート	15 mg/body
プレドニゾロン	10 mg/body

2)TBI/CY(非血縁ドナー)* (各施設の方法に従う)

全身放射線照射	12 Gy(分割照射)	例) day-6、-5、-4
シクロホスファミド	60 mg/kg/day	div 例) day-3、day-2 (day-1 には投与しない)
造血幹細胞移植		day 0

※ 放射線治療設備の問題で TBI ができない場合には、非血縁者間移植の前処置法として BU/CY を行うことを許容する(研究代表医師および研究事務局による事前の了承を必要とする)。

GVHD 予防

血縁者間移植ではシクロスポリン A + short term メトトレキサート、非血縁者間移植ではタクロリムス + short term メトトレキサートの投与を行う。投与法は各施設の規準に従う。

0.4.4. 同種造血幹細胞移植(骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植:RIST)

移植は導入化学療法最終抗がん剤投与日の翌日を day1 として day 14 から day 56 の間に前処置を開始する。ただし、左室駆出率<50%の患者は移植を行わない。AST>100 IU/L、ALT>100 IU/L、血清クレアチニン>3.0 mg/dL、PS \geq 3 のいずれかを有する患者は、回復を待ってから移植を施行する。前処置法は血縁者間移植は FLU/BU、非血縁者間移植は FLU/BU/TBI を実施する。

1)FLU/BU(血縁者ドナー)

ブスルファン:投与法は、以下の①または②とする。

	①	0.8 mg/kg x 4/day	div	day-6~day -5
	②	3.2 mg/kg x 1/day	div	day-6~day -5
フルダラビン		30 mg/m ² /day	div	day -8~day -3
造血幹細胞移植				day 0

2)FLU/BU/TBI(非血縁ドナー) (各施設の方法に従う)

ブスルファン: 投与法は、以下の①または②とする。

	①	0.8 mg/kg x 4/day	div	day-6~day -5
	②	3.2 mg/kg x 1/day	div	day-6~day -5
フルダラビン		30 mg/m ² /day	div	day -8~day -3
全身放射線照射		2 Gy		day -2
造血幹細胞移植				day0

GVHD 予防

血縁者間移植ではシクロスポリン A、非血縁者間移植ではタクロリムス + short term メトトレキサートの投与を行う。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数: 110 例

登録期間: 8.5 年。追跡期間: 登録終了後 3 年。総研究期間: 11.5 年

<ver. 2.2 での追記事項>

予定登録数: 110 例

登録期間: 10.5 年。追跡期間: 登録終了後 3 年。解析期間: 1 年。総研究期間: 14.5 年

臨床研究の開始日 2010 年 9 月 2 日

臨床研究の終了予定日 2025 年 3 月 2 日

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など: JCOG データセンター(16.11.)

疾病等(有害事象)報告: JCOG 運営事務局(JCOG 効果・安全性評価委員会事務局)(16.9.)