

先進医療Bの新規届出技術に対する事前評価結果等について

整理 番号	技術名	適応症等	医薬品・ 医療機器等情報	申請医療機関 ※1	保険給付されない費用 ※1※2 （「先進医療に係る費用」）	保険給付 される費用 ※2 （「保険外併用 療養費に係る 保険者負担」）	保険外 併用療養 費分に 係る一部 負担金※2	先進医療技術審査部会				先進医療会議		その他 （事務的 対応等）	
								審査担当構成員（敬称略）				総評	事前 評価		総評
								主担当	副担当	副担当	技術 委員		担当 構成員 （敬称略）		
146	成人T細胞白血病に対する 移植後シクロフォスファミドを用いた 非血縁者間末梢血幹細胞移植	成人T細胞白血病	・注射用エンドキサン100mg （塩野義製薬株式会社） ・注射用エンドキサン500mg （塩野義製薬株式会社） ・ウロミテキサン注100mg （塩野義製薬株式会社） ・ウロミテキサン注400mg （塩野義製薬株式会社） ・グラニセトロン点滴静注バッグ3mg／50mL「テルモ」 （テルモ株式会社） ・イメンドカプセル125mg （小野薬品工業株式会社） ・イメンドカプセル80mg （小野薬品工業株式会社）	国立がん研究セ ンター中央病院 （国家戦略特区）	4万4千円 （薬剤は研究費にて購 入するため患者負担 はなし）	634万6千円	280万円	伊藤 （澄）	佐藤 （雄）	山中	-	適	佐藤 （典）	適	別紙1

※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。
※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。（四捨五入したもの）

- 【備考】
- 先進医療A
- 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術（4に掲げるものを除く。）
- 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
- （1）未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
- （2）未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術
- 先進医療B
- 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術（2に掲げるものを除く。）
- 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B113)

評価委員 主担当： 伊藤（澄）
副担当： 佐藤 副担当： 山中 技術専門委員： ー

先進医療の名称	成人T細胞白血病に対する移植後シクロフォスファミドを用いた非血縁者間末梢血幹細胞移植
申請医療機関の名称	国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院
医療技術の概要	シクロフォスファミドは抗悪性腫瘍剤として承認され、成人T細胞白血病（adult T-cell leukemia/lymphoma：ATL）を含む悪性リンパ腫等に対して使用されている。一方で、移植後シクロフォスファミド（post-transplant cyclophosphamide：PTCY）はシクロフォスファミドのリンパ球障害作用を免疫抑制剤として応用したもので、ドナーの造血幹細胞の輸注後に活性化したドナーT細胞（移植片対宿主病 [graft-versus-host disease：GVHD] を起こす T細胞）がPTCYによって選択的に傷害される一方で、非活性化ドナーT細胞（ウイルス特異的T細胞、制御性T細胞等）は温存されるという機序により、GVHD抑制効果が強く、免疫回復には優れる特徴を持つ。海外ではPTCYを用いた血縁者間ヒト白血球抗原（human leukocyte antigen：HLA）半合致移植は一般的な移植法の一つで、血縁・非血縁者間HLA完全適合/不適合移植におけるPTCYの開発も進んでいる。 本試験は、ATLに対するPTCYを用いた非血縁のHLA適合または1～2アレル不適合ドナーからの末梢血幹細胞移植の安全性と有効性を検討するための第II相試験である。 ○主要評価項目：移植後100日までの無grade III-IV急性GVHD生存割合 ○副次評価項目：1）移植後100日・1年までの急性および慢性GVHDの発症割合、重症度、2）移植後100日・1年までの非再発死亡割合、3）移植後100日・1年までの再発/増悪割合、4）移植後100日・1年までの全生存割合および無増悪生存割合、5）移植後1年時点での免疫抑制剤中止割合、6）移植前処置開始日から移植後100日までのCTCAE version 5.0でgrade 3以上の有害事象の発現状況、7）移植後100日・1年までの感染症発症割合、8）一次性生着不全および二次性生着不全発症割合、9）造血回復までの期間、10）免疫能の回復 ○予定試験期間：4年間（登録期間：JRCT公開～2年間、追跡期間：移植後1年間、解析期間：1年間） ○目標症例数：24例

【実施体制の評価】 評価者： 伊藤（澄）

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者： 佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	☒ 適	・ 不適
5. 補償内容	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） ATL 治療のための非血縁者間末梢血幹細胞移植に伴う GVHD 予防のための技術であり、一連の治療に一定のリスクはあるものの、ATL の治療のためには正当化できる。このうち、予測されなかった健康被害に対しては医療費と医療手当との支払いがなされ、一方で補償金は支払われないが、適切と考える。なお、補償金の扱いについて、説明文書の記載がやや不明瞭であったが、改善された。説明内容、相談に応じる体制も適切である。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 山中

6. 期待される適応症、効能及び効果	☒ 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	☒ 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	☒ 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	☒ 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	☒ 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	☒ 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	☒ 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒ 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	☒ 適	・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	☒ 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	☒ 適	・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 有効性、安全性を評価するための先進医療プロトコルとしては問題ないレベルだと評価できる。なお、主要評価項目のみならず、副次評価項目の全生存率や慢性GVHDの評価も同程度に重要と思われ、今回の症例数でそれら経時的な項目を評価することには限界があるものの、質の高いデータを期待する。
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	24 例	予定試験期間	4 年間（登録期間：jRCT 公開～2 年間、追跡期間：移植後 1 年間、解析期間：1 年間）	
実施条件：				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 一般的には、非血縁者間移植の方が血縁者間移植よりも GVHD のリスクが高く、末梢血幹細胞移植（PBSCT）の方が骨髄移植（BMT）よりも GVHD のリスクが高いとされ、最もリスクが高いと考えられる非血縁者間 PBSCT 後の GVHD 抑制にシクロフォスファミドの適応を目指した試験である。成人 T 細胞白血病（ATL）という地域性のある疾患を対象にしており、本試験単独では非血縁者間 PBSCT 全般に一般化しにくい懸念は残るが、臨床試験として適切に計画されている。				

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：成人 T 細胞白血病に対する移植後シクロフォスファミドを用いた非血縁者間末梢血
幹細胞移植

2021 年 1 月 8 日

所属・氏名： 国立がん研究センター中央病院

造血幹細胞移植科

福田 隆浩

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. ATL というやや発症地域が偏在し、発症年齢なども AML などの一般的な造血器腫瘍と異なる可能性のある疾患を対象とした試験結果から、非血縁者間 PBSCT における PTCY というより広い適用範囲に保険適応の評価に資する(一般化可能だとする)と考える理由を教えてください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。同種造血幹細胞移植後の免疫反応である移植片対宿主病(GVHD)は、原疾患ごとの発症割合や重症度に差はありませんので、本試験の結果は他の造血器腫瘍にも一般化可能であると考えております。

ご指摘のように、ATL は高齢者に多く造血器腫瘍の中で最も予後不良な希少がんであり、私たちは平成 26 年度より AMED 研究班(革新的がん・領域 6-2: 希少がん領域)として取り組んでいます。ATL は、診断後 6 ヶ月で約半数が再発・増悪することから特に移植を急ぐ必要があり、コーディネート期間が短い非血縁者間 PBSCT を安全に行うために PTCY を用いた臨床試験の必要性が高いと考えております。

今後、原疾患やドナーの種類を問わず PTCY が保険診療で使用できるようになることが目標であります。本試験の結果だけではなく、国内外の他の臨床試験などの報告と合わせて、非血縁者間 PBSCT における PTCY のエビデンスを構築していきたいと考えております。

2. ATL については非血縁者間 PBSCT のみが前向き臨床試験が実施されていないとのことですが、造血器腫瘍全般に対する治療法として骨髄移植では対象疾患毎に、ドナーが血縁者間、非血縁者間で治療成績にどの程度の違いがあるのでしょうか。

【回答】

造血器腫瘍全般に対する同種造血幹細胞移植後の GVHD は、ドナーや造血幹細胞の種類によりリスクが異なります。一般的には、非血縁者間移植の方が血縁者間移植よりも GVHD のリスクが高く、末梢血幹細胞移植(PBSCT)の方が骨髄移植(BMT)よりも GVHD のリスクが高くなります。このため、本邦では 2010 年に非血縁者間 PBSCT が導入されましたが、「非血縁者間」かつ「PBSCT」という GVHD のリスクが高い設定が懸念され、造血器腫瘍全体を見ても施行件数はまだ少ないのが現状です。また前述のように、GVHD は原疾患ごとの発症割合や重症度に差はありません。

現在、米国では様々な造血器腫瘍に対する血縁者間および非血縁者間 PBSCT 施行患者を対象として、従来の標準的な GVHD 予防法と PTCT を用いた GVHD 予防法を比較する大規模な第 III 相試験が進行中です。しかし、米国には ATL 患者がほとんどいないため、この試験に ATL 患者が登録される可能性は低く、ATL に対する非血縁者間 PBSCT における PTCT のエビデンスの構築は、本邦において取り組む必要があります。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名：成人 T 細胞白血病に対する移植後シクロフォスファミドを用いた非血縁者間末梢血
幹細胞移植

2021 年 1 月 25 日

所属・氏名： 国立がん研究センター中央病院

造血幹細胞移植科

福田 隆浩

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 本研究では、臨床研究保険から医療費と医療手当が支払われ、補償金は支払われないことになっています。同意説明文書の 11 ページでは、補償金が支払われないことがわかりにくいので、このことを明示してください。同意説明文書の別紙2において補足が必要かどうかもお検討ください。

【回答】

貴重なご指摘ありがとうございます。

ご指摘の通り、補償の内容が分かりにくい記載となっておりましたので、同意説明文書 11～12 ページの「17. 本研究への参加により健康被害が発生した場合の対応・補償」において、「臨床研究保険から治療に要する医療費および医療手当をお支払いしますが、補償金はお支払いしません。」と記載を変更し、補償金は支払われないことを明記いたしました。また、17～18 ページの別紙 2 においても、11～12 ページと同様に、「医療費^{*3}・医療手当^{*4}をお支払いしますが、補償金^{*5}はお支払いしません。」と記載を変更し、「^{*5} 補償金：死亡や重度障害の場合に一時金として支払う。」と補足を追記いたしました。

以上

評価者 構成員： 佐藤 典宏 技術委員：

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	成人 T 細胞白血病に対する移植後シクロホスファミドを用いた非血縁者間末梢血幹細胞移植
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 ☐ A. 大幅に効率的。 ☒ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	☒ A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 他の疾患、移植法での移植後シクロホスファミド(PTCY)の承認や保険導入の状況も注視し、PTCY 療法全体の位置づけの中で本疾患に対する最適な治療法を評価すべきである。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： PTCY は造血幹細胞移植療法として急速に普及しているが、疾患やドナーソース別に評価していく必要がある。本件は ATL という欧米のデータが期待できない疾患が対象であり、本邦発の医療技術として確立していくことは非常に意義深いと考えれる。

様式第 5 号

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：成人 T 細胞白血病に対する移植後シクロフォスファミドを用いた非血縁者間末梢血幹細胞移植
適応症：成人 T 細胞白血病
内容： (先進性) シクロフォスファミドはもともと抗悪性腫瘍剤として承認され、成人 T 細胞白血病(adult T-cell leukemia/lymphoma：ATL)を含む悪性リンパ腫など様々な悪性腫瘍に対して使用されているが、移植後シクロフォスファミド(post-transplant cyclophosphamide：PTCY)はシクロフォスファミドのリンパ球障害作用を免疫抑制剤として応用したものである。ドナーの造血幹細胞の輸注後に活性化したドナー T 細胞(移植片対宿主病(graft-versus-host disease：GVHD)を起こす T 細胞)が PTCY によって選択的に傷害される一方で、非活性化ドナー T 細胞(ウイルス特異的 T 細胞、制御性 T 細胞など)は温存されるという機序によって、GVHD 抑制効果が強い一方で免疫回復には優れるという特徴があり、この点は既存の免疫抑制剤とは大きく異なり新規性がある。 海外では、PTCY を用いた血縁者間ヒト白血球抗原(human leukocyte antigen：HLA)半合致移植はすでに一般的な移植法の一つとなっており、現在は血縁・非血縁者間 HLA 完全適合/不適合移植における PTCY の開発が進んでいる。 (概要) 本試験は、ATL に対する PTCY を用いた非血縁の HLA 適合または 1～2 アリル不適合ドナーからの末梢血幹細胞移植の安全性と有効性を検討するための第 II 相試験である。本研究におけるプロトコール治療とは、『フルダラビン・メルファラン・全身放射線照射を用いた移植前処置による非血縁者間末梢血幹細胞移植、および移植後シクロフォスファミド、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルによる急性 GVHD 予防』と定義する。プロトコール治療は①移植前処置、②非血縁末梢血幹細胞の輸注、③GVHD 予防、④生着までの顆粒球コロニー形成刺激因子(Granulocyte-colony stimulating factor：G-CSF) 投与よりなる。移植後 100 日生存をもってプロトコール治療完了と定義する。 主要評価項目：移植後 100 日までの無 grade III-IV 急性 GVHD 生存割合 予定症例数：24 例 登録期間：2 年間 追跡期間：移植後 1 年間 なお、解析期間として 1 年を見込み、総研究期間は 4 年となる。 (効果) 標準 GVHD 予防法であるタクロリムス+短期メソトレキセートに比較して、grade III-IV の重症急性 GVHD および慢性 GVHD が減少することが期待される。 (先進医療にかかる費用) 本研究に係る総費用は 9,190,211 円である。このうち先進医療に係る費用は 44,021 円で、すべて研究費で負担する。よって、患者負担額は、2,799,876 円である (3 割負担の場合)。

成人T細胞白血病 (adult T-cell leukemia/lymphoma: ATL)

- HTLV-1キャリアの約5%が発症する希少がん (先進国では本邦が最多)
- Aggressive ATL (急性型・リンパ腫型) は予後不良 (診断後6ヶ月で約半数は再発・PDとなる)

→ 診断から3~4ヶ月以内の同種移植が望ましい

移植ドナーソースと移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD) リスクのまとめ

同種移植の成功にはGVHDのコントロールが重要

	血縁	非血縁
HLA完全適合 HLA一部不適合	血縁者間 末梢血幹細胞移植 現在の標準的なGVHD予防法 で対応可能	非血縁者間 末梢血幹細胞移植 GVHDリスクが2番目に高い (HLA一部不適合は特に)
HLA半合致	血縁者間 HLA半合致移植 GVHDリスクが最も高いが PTCYによりコントロール可能	

← 本試験の対象

- 国内の移植の5%
- 非血縁者間骨髄移植よりドナーコーディネート期間が約3週間短い
- GVHDのリスクが高いが、至適GVHD予防法は未確立

Unmet needs 治療開発必要

移植後シクロフォスファミド (post-transplant cyclophosphamide: PTCY) を用いたGVHD予防

<PTCYの特徴>

- GVHD抑制効果が強い
- 移植後早期の安全性が高い (感染症が少ない)
- HLA半合致移植で国内外のエビデンスが豊富
- 国内外で使用例が急速に増加
- リンパ系腫瘍に対する抗腫瘍効果も期待
- 近年、海外では血縁/非血縁者間のHLA完全適合/一部不適合移植にも応用

<本邦の同種移植でのシクロフォスファミドの保険適用範囲>

移植前治療	ドナーソースによらず薬事承認あり
移植後のGVHD抑制 (PTCY)	薬事上適応外。社会保険診療報酬支払基金への要望提出後、2019年以降、血縁者間HLA半合致移植の場合のみ使用可能

ドナーソースによらず移植後のGVHD抑制の適応拡大・保険適用を目指す

薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

試験薬: 移植後シクロフォスファミド(PTCY) によるGVHD抑制 (製品名: エンドキサン)

先進医療での適応疾患: 成人T細胞白血病(ATL)

GL掲載

学会要望

既報の臨床研究

<PTCYを用いた血縁者間HLA半合致移植>

- ・ 海外: 多数の既報があり、エビデンスが豊富。急速に普及。
- ・ 国内: 3件の第II相前向き試験の既報あり。うち1件はATLのみを対象。

⇒ GVHD抑制効果に優れ移植後短期の安全性も高い。国内でも普及。本邦GLにHLA半合致移植の標準的GVHD予防法として掲載、2019年から査定されず日常診療で使用可。

<PTCYを用いた血縁・非血縁者間 HLA適合移植>

- ・ 海外: 米国中心に、約10件の第II相前向き試験の既報あり。うちランダム化試験は1件のみ。

- ・ 国内: 既報の臨床試験なし

⇒ 国内のエビデンス不足、臨床試験での評価が必要。

先進医療

- ・ 試験名: 成人T細胞白血病に対する移植後シクロフォスファミド(PTCY)を用いた非血縁者間末梢血幹細胞移植(PBSCT)の安全性・有効性を検討する第II相試験
- ・ 試験デザイン: 単群第II相試験
- ・ 期間・被験者数: 登録期間2年、追跡期間1年、24名
- ・ 主要評価項目: 移植後100日までの無「grade III-IV 急性GVHD」生存割合
- ・ 副次評価項目: 全生存割合、無増悪生存割合、非再発死亡割合、慢性GVHD/感染症/生着不全の発生割合、有害事象(毒性)の発生状況、など

公知申請検討

<PTCYの欧米での現状>

薬事承認: 米国(無)、欧州(無) GL記載: (有)

- ・ 血縁者間HLA半合致移植の標準的GVHD予防法(UpToDate)
- ・ 非血縁間HLA適合移植に対しても世界中で使用例が増加傾向であり、短期的には安全であることが証明されている(欧州移植学会 consensus recommendation)

進行中の臨床試験: (有) 約50試験、うち約20試験は非血縁者間移植も対象

実施国	N	デザイン	対象疾患/移植法/試験治療
米国 多施設	428	Phase III RCT	造血器腫瘍/血縁または非血縁者間PBSCT TAC/MMF/PTCY vs TAC/MTX
米国 Seattle	160	Phase II RCT	造血器腫瘍/非血縁者間PBSCT CyA/sirolimus/PTCY vs CyA/sirolimus/MMF

当該先進医療における主な選択・除外基準

- ・ 選択基準: ATL急性型またはリンパ腫型。HLA完全適合または1~2アレル不適合の非血縁末梢血幹細胞ドナーを有する。
- ・ 除外基準: 臓器障害、抗CCR4抗体投与の既往
- ・ 予想される有害事象: 臓器障害(心毒性など)、GVHD、感染症

公知に至らなければ

新しい試験デザインの先進医療
または治験の追加を検討

**【別添 1】「成人 T 細胞白血病に対する移植後シクロフォスファミドを用いた非
血縁者間末梢血幹細胞移植」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）**

1. 申請医療機関

- ・ 国立がん研究センター中央病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ 九州大学病院
- ・ 独立行政法人 国立病院機構 九州医療センター
- ・ 地方独立行政法人 大阪府立病院機構 大阪国際がんセンター
- ・ 公益財団法人慈愛会 今村総合病院

【別添 2】「成人 T 細胞白血病に対する移植後シクロフォスファミドを用いた非血縁者間末梢血幹細胞移植」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：

成人 T 細胞白血病

効能・効果：

同種造血幹細胞移植における移植片宿主病の抑制

1) 従来の標準療法と当該技術の有効性

非血縁者間骨髄移植 (bone marrow transplantation : BMT) においてはタクロリムス (tacrolimus : TAC)+短期メソトレキセート (methotrexate : MTX) が標準的な GVHD 予防法である。非血縁者間末梢血幹細胞移植 (peripheral blood stem cell transplantation : PBSCT) は本邦での施行件数がまだ少なく、標準的な GVHD 予防法は確立していないが、非血縁者間 BMT と同様に TAC+短期 MTX が一般的である。しかし、非血縁者間 PBSCT は非血縁者間 BMT よりも GVHD リスクが高く、より有効な GVHD 予防法が必要である。

PTCY による GVHD 予防は、GVHD のリスクが最も高い血縁者間ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen : HLA) 半合致移植において GVHD のコントロールを可能とした画期的な GVHD 予防法であり、非血縁者間 PBSCT においても優れた GVHD 抑制効果が期待される。

2) 申請医療機関等における実績

2020 年 5 月までに、GVHD 予防に PTCY を用いた同種造血幹細胞移植は 73 件施行されており、うち血縁者間 HLA 半合致 PBSCT が 72 件 (ATL18 件、ATL 以外の造血器腫瘍 54 件)、血縁者間 HLA 完全適合 PBSCT が 1 件 (ホジキンリンパ腫 1 件) である。非血縁者間移植での使用経験はない。

3) 文献等において示された有効性

血縁者間 HLA 半合致移植における PTCY は多数の既報があり、優れた GVHD 抑制効果、安全性が示されている。2016 年から当研究班によって行われた「成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する移植後シクロフォスファミドを用いた HLA 半合致移植の安全性・有効性検討試験 (ATL ハプロ移植試験 UMIN000021783)」により、希少疾患である ATL においても優れた GVHD 抑制効果、安全性が確認された。

近年では血縁・非血縁者間 HLA 完全適合/不適合移植における GVHD 予防法としても応用され、海外から多数の報告がなされているが、国内ではこの設定での臨床試験の報告はなく、エビデンスは不足している。

【別添 3】「成人 T 細胞白血病に対する移植後シクロフォスファミドを用いた非血縁者間末梢血幹細胞移植」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

適格規準（組み入れ規準）

- 1) 急性型あるいはリンパ腫型 ATL 患者
- 2) 適切な血縁ドナーが存在せず、非血縁の HLA 完全適合または 1～2 アリル不適合末梢血幹細胞ドナーを有する
- 3) 移植時年齢：20 歳以上、65 歳以下
- 4) ECOG performance status：0 あるいは 1
- 5) 化学療法などによって、ATL が完全寛解 (complete remission：CR)、部分寛解 (partial remission：PR) または安定 (stable disease：SD) にコントロールされている
ただし、移植前処置開始前日より 1 週間前までに抗悪性腫瘍剤の静注を要さないこととする
ステロイドやエトポシドなど内服薬は可とする
測定可能病変の有無は問わない
- 6) 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
- 7) 少なくとも 3 ヶ月以上生存可能と予想される

除外規準

- 1) 臓器機能による除外
登録前 28 日以内に行った検査の結果が、下記 a)、b) のいずれかに該当する患者
a) 心：心エコーにて、安静時の駆出率 (ejection fraction：EF) が 50%未満
※EF が 50%以上保たれていても拡張能低下、弁膜症、不整脈など心疾患を有する場合には循環器内科にコンサルトの上、研究事務局に相談する
b) 肺：%VC が 50%未満、%FEV1.0 が 60%未満、酸素非投与下で経皮的動脈血酸素飽和度が 90%未満
登録前 7 日以内に行った検査の結果が、下記 c)、d) のいずれかに該当する患者
c) 腎：血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL を超える、または Ccr 30 mL/min 未満
d) 肝：総ビリルビン値が 2.0 mg/dL を超える、または ALT 値が施設正常値上限の 3 倍を超える
- 2) コントロール不良の中樞神経浸潤病変を有する
- 3) コントロール不良の糖尿病を合併している
- 4) コントロール不良の高血圧を合併している
- 5) 治療を必要とする冠動脈疾患、心筋症、心不全、抗不整脈薬で治療中の不整脈を有する
- 6) 急性肝炎、慢性活動性肝炎、肝硬変を合併している
- 7) 間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫のいずれかを有する（いずれも胸部単純 X 線写真で判定できること。胸部 CT ではじめて指摘できる軽度のものはこれに含めない

い)

- 8) 全身的治療を要する感染症を有する
- 9) 活動性の重複がん（同時性重複がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ（上皮内癌）や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない）
- 10) ATL 以外の悪性リンパ腫・骨髄異形成症候群・白血病の既往がある（寛解中も含む）
- 11) ヒト化抗 CC ケモカイン受容体 4(CCR4) 抗体投与の既往がある
- 12) 自家および同種造血幹細胞の既往がある
- 13) ドナー特異的抗 HLA 抗体が high-titer で陽性である
- 14) HIV 抗体陽性である
- 15) 妊娠中または妊娠の可能性がある、または授乳中の女性
- 16) 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
- 17) その他、担当医が試験への参加を不適当と判断した患者

選定方法

対象患者が適格規準基準をすべて満たし、除外規準基準のいずれにも該当しないことを確認し、説明同意文書にて本試験の参加の同意を取得し登録を行う。

【別添 4】「成人 T 細胞白血病に対する移植後シクロフォスファミドを用いた非血縁者間末梢血幹細胞移植」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

主要評価項目：

有効性及び安全性：移植後 100 日までの無 grade III-IV 急性 GVHD 生存割合

副次評価項目：

- 1) 移植後 100 日・1 年までの急性および慢性 GVHD の発症割合、重症度
- 2) 移植後 100 日・1 年までの非再発死亡割合
- 3) 移植後 100 日・1 年までの再発/増悪割合
- 4) 移植後 100 日・1 年までの全生存割合および無増悪生存割合
- 5) 移植後 1 年時点での免疫抑制剤中止割合
- 6) 移植前処置開始日から移植後 100 日までの CTCAE version 5.0 で grade 3 以上の有害事象の発現状況
- 7) 移植後 100 日・1 年までの感染症発症割合
- 8) 一次性生着不全および二次性生着不全発症割合
- 9) 造血回復までの期間
- 10) 免疫能の回復

プロトコル治療期間中(移植前処置開始から移植後 100 日まで)の検査と評価：

1. 移植後 28 日まで週 2 回評価する安全性評価項目
(経過良好で患者が退院した場合は、外来にて週に 1 回の記録でも可)
 - 1) 身体所見：自・他覚症状および理学所見。
 - 2) 末梢血算：白血球数、白血球分画(目視像, %)、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、網状赤血球数(‰)。生着日を正確に定めるため、生着の基準を満たすまでは 2 日間の連続した欠測がないように測定する。
 - 3) 血液生化学等：総蛋白、BUN、クレアチニン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、CRP
 - 4) 急性 GVHD：1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading の基準【研究計画書 付表 5】に従い各臓器の staging を行う。
 - 5) レジメン関連毒性：各臓器。【研究計画書 付表 7】に示す CTCAE version 5.0 による毒性の Grading に従う。
2. 移植後 28 日まで週 1 回評価する安全性評価項目
 - 1) サイトメガロウイルス抗原(生着後)
 - 2) β -D-グルカン、アスペルギルス抗原
3. 移植後 29 日から 100 日まで週 1 回評価する安全性評価項目
(経過良好で患者が退院した場合は、外来にて 2 週に 1 回の記録でも可)
 - 1) 末梢血算：白血球数、白血球分画(目視像, %)、赤血球数、ヘモグロビン、血小板

数、網状赤血球数(‰)

- 2) 血液生化学等：総蛋白、BUN、クレアチニン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、CRP、サイトメガロウイルス抗原、 β -D-グルカン、アスペルギルス抗原
- 3) 急性 GVHD：1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading の基準【研究計画書 付表 5】に従い各臓器の staging を行う。
- 4) 慢性 GVHD：National Institutes of Health(NIH) 診断基準 2014 年改訂版【研究計画書 付表 6】に従い各臓器の staging を行う。
- 5) 有害事象：CTCAE version 5.0 に従い、grading を行う。労作時の呼吸困難感など呼吸機能の障害を疑う症状を認める場合には呼吸機能検査を施行する。

4. 感染症の評価項目に関する追記

発熱など感染症を疑う所見がある場合には血液培養、画像検査など感染症診断のための検査を行う。確定診断のために、極力生検組織の病理学的あるいは微生物学的診断を得よう努力する。サイトメガロウイルス抗原は、生着確認後から移植後 100 日まで週に 1 回(退院していれば 2 週に 1 回でも可)の頻度で検査する。 β -D-グルカン、アスペルギルス抗原は、移植前処置から移植後 100 日まで週に 1 回(退院していれば 2 週に 1 回でも可)の頻度で検査する。偽陰性や偽陽性もあるため、胸部 CT の必要性や抗真菌薬の変更などは担当医の判断に委ねられる。

5. GVHD の診断に関する追記

GVHD の診断は臨床症状に加え、皮膚と消化管については可能な限り病理組織学的診断に基づくものとする。急性 GVHD の staging と grading は【研究計画書 付表 5】、慢性 GVHD の病型・重症度、scaling は【研究計画書 付表 6】を参照する。

6. 造血回復までの期間の評価に関する追記

造血回復に関しては以下の項目を評価する。

- 1) 好中球が $500/\text{mm}^3$ 未満となった患者のみを対象とし、移植日を起算日として、好中球が連続して 3 ポイント $500/\text{mm}^3$ を超えた日のうち最初の日までの日数(好中球生着日)
- 2) 過去 7 日間輸血を要さず、かつ血小板数 2 万以上となった最初の日
- 3) 過去 7 日間輸血を要さず、かつ血小板数 5 万以上となった最初の日
- 4) 赤血球輸血の有無 最終輸血日
- 5) 血小板輸血の有無 最終輸血日

*好中球数は白血球数と白血球分画の好中球(桿状核球と分葉核球の合計)の割合から算出する。休日などで白血球分画が検査できない場合には、直前の検査可能日の分画を流用して好中球数を計算する。

7. 有効性評価項目(抗腫瘍効果の評価)

原則として、移植後は day 28 ± 7 、 56 ± 7 (各 4 週、8 週後)に造影 CT を行う。ただし、造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT が不可能な場合は単純 CT を許容する。可能であれば 8 週時点には PET-CT にて評価を行い、造影 CT を省く。その後の評価は担当医の判断に委ねられる。

登録前の評価で骨髄浸潤が認められた患者では、CR となる可能性がある場合には骨髄検査（骨髄穿刺または骨髄生検）も実施する。必要であれば、フローサイトメトリ一検査や免疫組織化学検査を併用する。

8. 移植後免疫能回復の評価

移植後 day 28±7、56±7 に末梢血 CD4、CD8、CD19 または CD20 陽性細胞数および IgG、IgA、IgM を測定する。

プロトコール治療終了後(移植後 101 日～移植後 1 年)の検査と評価項目：

1. プロトコール治療終了後、月に 1 回評価する安全性評価項目

1) 慢性 GVHD：National Institutes of Health(NIH)診断基準 2014 年改訂版【研究計画書 付表 6】に従い各臓器の staging を行う。労作時の呼吸困難感など呼吸機能の障害を疑う症状を認める場合には呼吸機能検査を施行する。

ATL に対する効果判定：

修正版 ATL に対する JCOG 治療効果判定規準【研究計画書 付表 4】を用いる。

エンドポイントの定義：

1. 生着・一次性および二次性生着不全

本試験において「生着」とは「移植後、好中球数が最低値となった後、3 ポイント連続して 500/mm³ 以上を確認できた状態」と定義し、生着日は確認の検査ができた初日とする。

移植後 G-CSF 開始後 2～3 日以内に患者の残存白血球の増加と考えられる一過性の白血球数上昇を認めることがあるが、これは造血回復の評価、および生着の判定には用いない。好中球数が常に 500/mm³ 以上の場合には生着の評価は不能とする。

また、移植後 day 28 までに 3 ポイント連続して好中球数 500/mm³ 以上を確認できなかった場合を「一次性生着不全」と定義する。

一旦「生着」が確認された後、原病の増悪を除く何らかの理由によって、好中球数が 3 ポイント連続して再度 500/mm³ 以下になった場合を「二次性生着不全」と定義する。

2. 移植片対宿主病

GVHD の診断は臨床症状および可能な限り病理組織学的診断に基づくものとする。急性 GVHD の staging と grading は【研究計画書 付表 5】、慢性 GVHD の scaling は【研究計画書 付表 6】を参照する。なお、急性 GVHD は、移植後 100 日以内に発症する古典的急性 GVHD に加えて、100 日以降に発症するが臨床症状が古典的急性 GVHD と同様である非典型的急性 GVHD も含めることとする。また生着前・生着時に認める hyper acute GVHD、生着症候群も定義を満たしていれば急性 GVHD として評価する。慢性 GVHD に関しても同様で、発症時期は規定せず、臨床症状によって【研究計画書 付表 6】に基づき評価を行う。

3. 再発と増悪

ATL では寛解状態であっても異型細胞が末梢血中に存在することがあり、検鏡などによっても質的に適正に評価することは難しい。そこで、本試験では、これまでの試験に倣い以下のように定義する。なお、「再発」は移植後に CR であった場合に用い、「増悪」は移植後も CR とならず病変が残存していた場合に用いる。また、移植後には異型リンパ球の出現やリンパ節腫大を認めることが必ずしも再発でない可能性も高く、リンパ節は可能な限り生検を行って診断することが推奨される。また、フローサイトメトリーを用いて表面マーカーの確認が推奨される。

1) 再発

以下のいずれかを満たす場合に再発とする。

- ① 末梢血中に異常細胞が 5%以上で、かつリンパ系細胞数が $4,000/\text{mm}^3$ 以上の場合。可能な限り、鏡頭や細胞表面マーカー検索などにより、ATL 細胞であることを確認すること。
- ② 末梢血中の異常細胞あるいはリンパ節腫大や肝脾腫などの評価可能病変の明らかな出現と増悪が見られ、これが臨床的に ATL によるものであることが明らかな場合。可能な限り組織生検などにより ATL 細胞の存在を確認すること。

2) 増悪

以下のいずれかを満たす場合に増悪とする。

- ① 末梢血中の異常リンパ球数の実数が 25%以上増加し、かつリンパ系細胞数が $4,000/\text{mm}^3$ 以上の場合。可能な限り、鏡頭や細胞表面マーカー検索などにより、ATL 細胞であることを確認すること。
- ② リンパ節腫大などの測定可能病変では、その長径が 20%以上増大した場合、あるいは増大の程度が著しく臨床的に明らかな場合。
- ③ 末梢血中の異常細胞あるいはリンパ節などの評価可能病変の新たな出現、あるいは既存病変の増悪が見られ、これらが ATL によるものであることが明らかな場合。
- ④ 移植直後に ATL によると考えられる病変が残存している場合は、スケジュールされた検査項目により移植後に評価した最大効果を基準として、上記の①～③の規準によりこれより増悪した場合を「増悪」とする。

4. 移植後 100 日の無 Grade III-IV 急性 GVHD 生存割合

全移植例(ドナー末梢血幹細胞の輸注が行われた全患者)を分母として、移植後 100 日の時点での Grade III-IV 急性 GVHD なしに生存している患者の割合を求める。

1) 無 grade III-IV 急性 GVHD 生存期間

移植日を起算日とし、grade III 以上の急性 GVHD 発症日またはあらゆる原因による死亡日までの期間。

5. 移植後 100 日および 1 年の全生存割合、無増悪生存割合

全移植例を分母として、移植後 100 日および 1 年の時点での生存患者の割合を求める。また、全移植例を分母として、移植後 100 日および 1 年の時点での寛解患者の割合を求める。

1) 全生存期間 (OS : Overall survival)

移植日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことを診療録に記録すること）。追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

2) 無増悪生存期間 (PFS : Progression-free survival)

移植日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。増悪と判断されていない生存例では増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする。

毒性や患者拒否等の理由による試験治療中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。再発の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。

二次癌（異時性重複癌）の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

OS、PFS については、全登録例（登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団）での解析も行う。全登録例を分母として、登録後 100 日および 1 年の時点での生存患者の割合を求める。また、全登録例を分母として、登録後 100 日および 1 年の時点での寛解患者の割合を求める。登録日を起算日とし、イベント、打ち切り日は全移植例での解析と同様である。

エンドポイント、イベント、打ち切り日のまとめ

エンドポイント	イベント (いずれか早いもの)		打ち切り日
無 grade III-IV 急性 GVHD 生存期間	あらゆる死亡	grade III 以上の急性 GVHD 発症	grade III 以上の急性 GVHD がいないことが確認された最終日
全生存期間	あらゆる死亡	-	最終生存確認日
無増悪生存期間	あらゆる死亡	増悪/再発	臨床的に増悪がないことが確認された最終日

6. 移植後 100 日および 1 年までの急性 GVHD および慢性 GVHD の発症割合、重症度

全移植例を分母とし、移植後 100 日および 1 年までの急性 GVHD および慢性 GVHD の発症割合を求める。GVHD の診断は臨床症状および可能な限り病理組織学的診断に基づくものとする。急性 GVHD の staging と grading は【研究計画書 付表 5】、慢性 GVHD の

病型・重症度、scaling は【研究計画書 付表 6】を参照とする。

7. 造血回復までの期間

全移植例について、移植日を起算日として、好中球、血小板の生着までの日数を求める。

8. 移植前処置開始日から移植後 100 日までの有害事象発生割合

全治療例(プロトコール治療の一部または全部が行われた全患者)を分母とし、CTCAE version 5.0 の grading に従い、各器官別に、最悪 grade 別の頻度を求める。ただし、grade 3 以上のみを評価する。

9. 移植後 100 日および 1 年までの非再発死亡割合

全移植例を分母とし、移植後 100 日および 1 年までの再発または増悪なしに死亡した患者の割合を求める。

10. 移植後 100 日および 1 年までの再発/増悪割合

全移植例を分母とし、移植後 100 日および 1 年までの再発または増悪した患者の割合を求める。

11. 移植後 1 年時点での免疫抑制剤中止割合

全移植例を分母とし、移植後 1 年時点での免疫抑制剤が中止できた患者の割合を求める。

12. 移植後 100 日および 1 年までの感染症発症割合

全移植例を分母とし、移植後 100 日および 1 年までの感染症の発症割合を求める。

13. 一次性生着不全および二次性生着不全発症割合

全移植例を分母とし、移植後 100 日および 1 年までの一次性生着不全および二次性生着不全の発症割合を求める。

14. 免疫能の回復

全移植例について、移植後 day 28±7、56±7 に末梢血 CD4、CD8、CD19 または CD20 陽性細胞数および IgG、IgA、IgM を測定し、中央値、範囲、平均値、標準偏差を求める。

15. 有害事象（有害反応）発生割合

全治療例を分母とし、【研究計画書 付表 7】の有害事象（毒性）についてそれぞれ CTCAE v5.0-JCOG による最悪の Grade の頻度を求める。

付表 7 以外の有害事象（毒性）については、Grade 3 以上の非血液毒性※が観察された場合、Grade 3/2/1 の有害事象かつ有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長が必要となった場合のみ CRF に記入するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v5.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

16. 重篤な有害事象（有害反応）発生割合

1) Grade 4 の非血液毒性発生割合

全治療例を分母として、【研究計画書 付表 7】の項目に加えて CRF の自由記載

欄に入力された有害事象のうち、プロトコール治療との因果関係あり (definite, probable, possible のいずれか) と判断される Grade 4 の非血液毒性※が 1 つ以上みられた患者の数を分子とする割合。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v5.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

2) 早期死亡割合

全治療例を分母として、プロトコール治療期間中のすべての死亡の数を分子とする割合。死因はプロトコール治療との因果関係を問わない。ただし、全治療例から除かれた患者で早期死亡が発生した場合は、別途その内容を示す。

3) 治療関連死亡発生割合 (TRD 発生割合)

全治療例を分母として、すべての死亡のうちプロトコール治療との因果関係あり (definite, probable, possible のいずれか) と判断される死亡の数を分子とする割合。ただし、全治療例から除かれた患者で TRD が発生した場合は、別途その内容を示す。

【別添5】「成人T細胞白血病に対する移植後シクロフォスファミドを用いた非血縁者間末梢血幹細胞移植」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：2021年3月1日～2025年2月28日（研究開始から4年間）

予定症例数：24例

既に実績のある症例数：申請医療機関において、2020年5月までに、GVHD予防にPTCYを用いた同種造血幹細胞移植は73件施行されており、うち血縁者間HLA半合致PBSCTが72件（ATL18件、ATL以外の造血器腫瘍54件）、血縁者間HLA完全適合PBSCTが1件（ホジキンリンパ腫1件）である。本試験のプロトコル治療である非血縁者間PBSCTでのPTCYの使用経験はないため、参考としてATLに対する血縁者間HLA半合致移植の1例を記載する。

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本研究の主要評価項目に関して、非血縁者間PBSCTに関する本邦の大規模データはないため、非血縁者BMTの大規模データを参考とする。

Atsutaらの報告によると、TAC+短期MTXを併用した標準的なGVHD予防による非血縁者間BMT7,608例におけるgrade III-IVの急性GVHD発症割合はHLA完全適合ドナー12%、HLA1アリル不適合ドナー14%、HLA1抗原不適合ドナー17%、HLA2アリル不適合ドナー26%であった。本試験はHLA2アリル不適合ドナーまで許容しており、より早期に骨髓バンクコーディネートを行いたいATLという疾患背景を考慮すると、HLA完全適合ドナー、HLA1アリル不適合ドナー/HLA1抗原不適合ドナー、HLA2アリル不適合ドナーが1:1:1の比率で入ると想定して、非血縁者間BMTにおけるGrade III-IV急性GVHD発症割合は約18%と予想される。

Nagafujiらは血縁者間PBSCTではBMTに比べてgrade III-IV急性GVHD発症が10%程度多いことを報告しており、非血縁者間PBSCTのgrade III-IV急性GVHD発症割合は約28%と考えられる。またgrade III-IV急性GVHDに関して、原疾患ごとの差についての報告はなく、ATLにおいては移植前病期による差がないことを以前、報告している。

移植後100日以内の死亡割合に関して、ATLにおいて移植前病期をCR、PR、SDに絞ったデータはないため、われわれが以前報告したデータセットを用いた解析を行ったところ、移植前病期がCR、PR、SDでgrade III-IV急性GVHD非発症者266例における移植後100日以内の死亡割合は約18%であった。今回、非血縁者間PBSCTのgrade III-IV急性GVHD発症割合は約28%と予想しており、非発症者の割合は72%となる。この72%の集団の移植後100日死亡割合が18%であるとする、grade III-IV急性GVHDを発症せず移植後100日までに死亡する割合は13%と考えられる。よって、移植後100日までにgrade III-IV急性GVHDを発症する割合（約28%）と、発症せずに他の要因（感染症、原疾患、臓器障害など）で死亡する割合（約13%）の合計は約40%と予想される。以上より、無grade III-IV急性GVHD生存割合の閾値を60%と設定する。

PTCYを用いた血縁者間HLA半合致移植におけるgrade III-IV急性GVHD発症割合はHaplo13試験(Sugita et al. Biology of Blood and Marrow Transplantation 2015)で3%、

Haplo14 MAC 試験(Sugita et al. Bone Marrow Transplantation 2019)で 8%、Haplo14 RIC 試験(Sugita et al. Bone Marrow Transplantation 2019)で 5%、ATL ハプロ移植試験(田中 第 42 回日本造血細胞移植学会総会 現在論文投稿中)で 11.1%であった。よって、血縁者間 HLA 半合致移植の場合と比較して HLA 不適合度が少ない非血縁者間 PBSCT における PTCY 予防後の grade III-IV 急性 GVHD 発症割合は約 5%と予想される。移植後 100 日までの死亡割合は、重症 GVHD が減少することにより非再発死亡(non-relapse mortality:NRM)が減少すること、PTCYによる抗腫瘍効果により早期再発死亡が減少することが期待できることから、10%程度に抑えられると予想される。以上より、無 grade III-IV 急性 GVHD 生存割合の期待値を 85%と設定する。

移植後 100 日での無 grade III-IV 急性 GVHD 生存割合の閾値 60%、期待値 85%を α エラー 0.05 (片側) で検出するために必要な症例数は、二項分布に基づく正確な方法にもとづき 24 例で検出力 80%以上を担保できる。目標症例数は 24 例とし、ドナー側の理由で末梢血幹細胞採取が中止となった場合には、1 例中止となるごとに 1 例追加登録する。

ATL に対する同種造血幹細胞移植は国内で年間 160 件程度施行されているが、罹患率が低い疾患であり、さらに本試験への登録が非血縁者間移植を待てる患者のみとなるため、登録対象は限られる。参加施設への聞き取り調査結果から、全参加施設で年間十数例の登録を見込んでいる。目標症例数が 24 例であることから、2 年間で患者登録は可能と見込んでいる。

【別添 6】「成人 T 細胞白血病に対する移植後シクロフォスファミドを用いた非血縁者間末梢血幹細胞移植」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画 添付資料 研究実施計画書参照

本研究におけるプロトコール治療とは、『フルダラビン・メルファラン・全身放射線照射を用いた移植前処置による非血縁者間末梢血幹細胞移植、および移植後シクロフォスファミド、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルによる急性 GVHD 予防』と定義する。プロトコール治療は①移植前処置、②非血縁末梢血幹細胞の輸注、③GVHD 予防、④生着までの顆粒球コロニー形成刺激因子（Granulocyte-colony stimulating factor：G-CSF）投与よりなる。移植後 100 日生存をもってプロトコール治療完了と定義する。

① 移植前処置

フルダラビン	day -7～-2	30 mg/m ² /day 点滴静注
メルファラン	day -3, -2	40 mg/m ² /day 緩徐に静注
全身放射線照射	day -1	2 Gy

※ただし、全身放射線照射に関しては、可能な限り day -1 とするが、day -7～day 0 までの期間での日程変更は可。

② 非血縁末梢血幹細胞の輸注

非血縁の HLA 完全適合または 1～2 アリル不適合ドナーから提供された末梢血幹細胞を中心静脈ラインから輸注する。輸注する CD34 陽性細胞数は、 2.0×10^6 個/kg(患者体重)以上を目標とする。非血縁ドナーの末梢血幹細胞採取が 2 日間にわたる可能性があるため、輸注日はドナー採取 2 日目に設定する。採取が 1 日目で終了した場合は採取施設あるいは移植施設で 1 日冷蔵保存し翌日輸注する。

③ GVHD 予防

タクロリムス	day 5～	0.02～0.03 mg/kg/day 持続静注
シクロフォスファミド	day 3, 4	50 mg/kg/day
ミコフェノール酸モフェチル	day 5～	15 mg/kg×2 回/day 12 時間毎

ミコフェノール酸モフェチルは GVHD および免疫反応に伴うような症状がなければ原則として生着後～移植後 30 日には減量を開始し、移植後 35～60 日までに漸減、中止する。GVHD や免疫反応を強く疑う症状があり、その治療にミコフェノール酸モフェチルが必要と担当医が判断する場合には、減量せず継続することも可とする。

④ 生着までの G-CSF 投与

G-CSF 製剤投与法は各担当医に委ねられる。原則としては、移植後 day 6 から好中球生着確認時まで投与する。

本試験は、ATL に対する PTCY を用いた非血縁者間 PBSCT の有効性及び安全性を検討するための第 II 相試験である。非血縁者間 PBSCT における PTCY を用いた GVHD 予防法は、海外からは多数の報告がなされているが、国内のエビデンスは不足している。しかし、GVHD のコントロールが最も難しいと考えられる血縁者間 HLA 半合致移植においては、国内でも一定の使用実績があり、日常診療でも使用されていることから、本試験の実施は可能と考える。ただし、実施医療機関で、ATL に対する非血縁者間 PBSCT における PTCY の使用経験はないため、試験開始 3 例までは同療法の臨床使用経験がない医療機関でも先進医療として申請可能な医療機関（「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設規準の制定等に伴う手続き等の取扱いについて」「第 2 の 8 未承認若しくは適応外の医薬品、医療機器又は再生医療等製品を用いる医療技術に係る留意事項」）である臨床研究中核病院（国立がん研究センター中央病院と九州大学病院の 2 施設）で行う。3 例の初期安全性確認期間 30 日が終了後、効果・安全性評価委員会による評価を経て先進医療技術審査部会へ報告を行い、本試験の継続に関して承認を得た後、他の実施予定医療機関に施設を拡大し、4 例目以降の登録を再開する。

【別添 7】「成人 T 細胞白血病に対する移植後シクロフォスファミドを用いた非血縁者間末梢血幹細胞移植」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療名：成人 T 細胞白血病に対する移植後シクロフォスファミドを用いた非血縁者間末梢血幹細胞移植	
適応症：成人 T 細胞白血病	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☐ 要（血液内科またはそれに準ずる科）・不要
資格	☐ 要（日本造血細胞移植学会造血細胞移植認定医）・不要
当該診療科の経験年数	☐ 要（5）年以上・不要
当該技術*の経験年数	☐ 要（1）年以上・不要
当該技術*の経験症例数 注 1)	実施者〔術者〕として （1）例以上・不要 〔それに加え、助手又は術者として （ ） 例以上・ ☐ 不要]
その他（上記以外の要件）	なし
II. 医療機関の要件	
診療科	☐ 要（血液内科またはそれに準ずる科）・不要
実施診療科の医師数 注 2)	☐ 要・不要 具体的内容：当該技術の経験年数 1 年以上の日本造血細胞移植学会造血細胞移植認定医が 1 名以上(実施責任医師を含めず)
他診療科の医師数 注 2)	要・ ☐ 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	☐ 要（薬剤師）・不要
病床数	☐ 要（200 床以上）・不要
看護配置	☐ 要（7 対 1 看護以上）・不要
当直体制	☐ 要（内科系当直医 1 名以上）・不要
緊急手術の実施体制	☐ 要・不要
院内検査（24 時間実施体制）	☐ 要・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・ ☐ 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	☐ 要・不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件： 特定臨床研究のため記載なし
医療安全管理委員会の設置	☐ 要・不要
医療機関としての当該技術*の実施症例数	☐ 要（3 症例以上）・不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	日本骨髄バンクの非血縁者間末梢血幹細胞移植認定施設

Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ 不要
その他（上記以外の要件）	

※ 移植片対宿主病予防に「移植後シクロフォスファミド」を用いた同種造血幹細胞移植(疾患やドナーは問わない)の実績を示す。

- 注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。
- 注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数○年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

※令和3年2月4日開催の第95回先進医療会議の資料から修正