

移植適応多発性骨髄腫患者における初回採取レジメンによる  
自家末梢血幹細胞採取不良例の多施設共同後方視的研究  
研究計画書

(1) 研究代表者

本研究の計画、実施及び運営管理におけるすべての責任を持つ研究者  
千葉大学医学部附属病院 血液内科 堺田恵美子  
〒260-8677 千葉市中央区亥鼻 1-8-1  
Tel: 043-222-7171, FAX: 043-226-2707

(2) 研究事務局

本研究の計画、実施、解析及び運営管理を行う研究者  
千葉大学医学部附属病院 輸血・細胞療法部 三村尚也  
千葉大学医学部附属病院 血液内科 長井友莉恵  
〒260-8677 千葉市中央区亥鼻 1-8-1  
Tel: 043-222-7171, FAX: 043-226-2707

(3) 共同研究者

本研究の計画、実施、解析を行う研究者  
国際医療福祉大学医学部 血液内科学 中世古知昭  
〒286-8688 千葉県成田市公津の杜 4-3  
Tel: 0476-20-7701, FAX: 0476-20-7702

(4) 研究参加施設：

千葉大学医学部附属病院(堺田恵美子)、東京慈恵会医科大学附属柏病院(鈴木一史)、新潟県がんセンター(張高明)、九州がんセンター(崔日承)、日本医科大学付属病院(田村秀人)、岩手医科大学付属病院(伊藤薫樹)、川崎医科大学(和田秀穂(杉原尚))、癌研有明病院(西村倫子(畠清彦))、千葉県済生会習志野病院(趙竜桓)、千葉ろうさい病院(原暁)、船橋中央病院(深澤元晴)、大網市立大網病院(杉田泰雅)

なお、本研究内容については、日本骨髄腫学会調査研究審査委員会の審議で承認を得た。

## 1. 概要及び目的

移植適応多発性骨髄腫患者において、初回採取レジメンによる自家末梢血幹細胞採取不良例を後方視的に解析することで、その治療成績、特徴、問題点について明らかにすることを目的とする。

## 2. 背景

移植適応多発性骨髄腫において、自家末梢血幹細胞移植は新規薬剤の時代においても依然として予後に影響する重要な治療である<sup>1</sup>。一方で自家末梢血幹細胞採取が不良に終わる症例も一定数存在し、採取困難症例の割合は新規治療薬による寛解導入療法の出現やプレリキサホルを含め採取方法の選択肢が広がったことにより、時代とともに変化していることが予想される。また採取困難例のその後の治療選択においても選択肢が多様化していると考えられる。

初回採取不良例の予測に関する報告は数多くあるが、少なくとも本邦において初回採取不良例がどの程度存在するのか、その場合の2回目以降の採取の方法や採取成績、また最終的に幹細胞採取できなかった症例の割合やその最適な治療法、予後に関する横断的な検討の報告はない。また自家移植での必要細胞数は一般にCD34陽性細胞で $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ とされているが、それより少ない細胞数での移植が可能であることも報告され、実臨床でも行われているものの、その長期経過に関して実態は明らかではない。

千葉大学医学部附属病院において2008年4月から2018年3月までに自家末梢血幹細胞採取を施行した骨髄腫症例88例を検討したところ、初回採取にてCD34陽性細胞で $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ に満たなかった採取不良例は19例で、採取不良例で年齢が有意に高かったが、採取時病期や採取方法に差はなく、プレリキサホル使用例は採取良好例1例のみであった。最終的に86例で移植を施行し、採取不良例で血小板生着が遅い傾向があった他は大きな差はなく、当院での検討では既報<sup>2</sup>と異なり初回採取不良例の予後は採取良好例とほぼ同等であった。採取不良が影響し移植を施行しなかった症例は19例中2例のみであった。

本邦における採取困難例の臨床経過を後方視的に検討し、特徴や問題点を検討することは、今後の採取方法の選択やその後の治療選択に際し、重要な情報を提供するものであり、その意義は高いものと考え、本研究を計画した。

## 3. 研究対象

調査参加施設において2008年4月1日から2018年9月30日までに自家末梢血幹細胞移植が適応と考えられ初回末梢血幹細胞採取を施行された多発性骨髄腫症例を対象とする。初回採取レジメンによる採取不良例を抽出し、同時期の採取良好例と比較検討する。本研究における幹細胞採取不良例の定義は、初回レジメンでの幹細胞採取を試みるも、動員不良が予測されアフエレーシスに至らなかった症例、あるいは採取されたCD34陽性細胞数が $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ に満たなかった症例とする。複数日で採取を行った場合はその合計数とする。

#### 4. 研究方法

##### (1) 研究デザインと対象者数及び研究機関

日本骨髄腫学会各施設へ依頼し、症候性多発性骨髄腫（原発性アミロイドーシス、POEMS 症候群など類縁疾患は除く）に対して初回レジメンによる自家末梢血幹細胞採取不良例を抽出し、後方視的解析を行う。初回レジメンでの採取不良例の寛解導入療法内容、初回採取レジメンの採取情報（採取レジメン、採取試行回数、採取幹細胞数）、2回目以降レジメンでの採取情報（同上）、移植施行の有無、予後について調査を依頼する。また同時期の採取良好例についてはその件数を調査し、採取不良性の割合を算出する。採取不良例の結果を診断年代別に比較し、あるいは日本骨髄腫学会のデータベースから得られた移植適応骨髄腫の治療成績と比較検討する。本研究は既存の診療録情報を用いた後ろ向きコホート研究である。過去の報告<sup>3</sup>より対象期間の骨髄腫学会参加施設における新規発症多発性骨髄腫を約 1900 例、うち 38.7%で移植が施行されたと想定し、移植症例を 735 例と想定する。また千葉大学病院での検討を踏まえて初回採取不良例は移植症例の 22.9%程度と想定し、研究対象者は 170 例程度と予測する。

##### (2) 評価項目

主要評価項目：初回レジメンによる採取不良例の **Over all survival**、  
最終的な採取成功率

副次的評価項目：**progression-free survival, response rate, relapse/progression rate**

##### (3) 調査方法

参加施設は事務局ホームページから調査ファイル（Excel 形式）をダウンロードし、データを入力した上で事務局まで送付する。事務局は調査ファイルを収集し、データを解析する。

##### (4) 調査項目

各施設における対象期間の採取例数を調査し、そのうち初回採取不良例の採取時の以下の臨床所見を調査する。

生年月、年齢、性、体重、M 蛋白型、Durie & Salmon 病期、国際病期分類（ISS）、染色体・遺伝子異常、治療レジメン、採取前、移植前後の治療効果判定（sCR, CR, VGPR, PR, SD, PD）、採取レジメン、アフェレーシス施行回数、CD34 陽性細胞数、  
地固め・維持療法、診断日、採取日、移植日、生着日、再発日、最終生存確認日、死亡

日

##### (5) 目標症例数：170 例

##### (6) 統計解析

生存期間については、カプラン・マイヤー法により解析する。

リスク因子ならびに予後との相関については、ロジステック回帰分析ならびにコックス回帰分析を用いて解析する。

(6) 研究期間：調査ならびに解析期間は、承認日より2021年12月31日までとする。

## 5. 倫理的事項

### (1) 本研究の実施に際しての倫理的配慮

本研究では全般にわたり、「世界医師会ヘルシンキ宣言」（2008年10月修正）及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成29年5月29日一部改訂）を遵守して本研究を実施する

### (2) 調査対象の個人情報保護について

本研究においては、対象者の氏名などの個人を同定可能な情報は調査票には含まれておらず、また送付元では個人識別番号を付し匿名化を施した上で研究代表者に送付される。記入済の調査票やデータベースは、本研究にかかわる研究者以外がアクセスできないよう管理する。

### (3) 被検者への説明と同意の取得

本研究は既存の資料を使用する後方視的研究である。人を対象とする医学系研究に関する倫理指針2-(3)-4 「介入」を行わない研究（観察研究）に該当する。以下の点から、本研究ではインフォームド・コンセントの取得は必要としない。①本研究を行うために新たな検体の採取はなく、研究結果は匿名化された上で厳重に管理されるため、対象者に危険を及ぼす可能性は考えられないこと、②後方視的臨床研究であるため個別的なインフォームド・コンセントの取得は困難であり、インフォームド・コンセントの取得可能であった患者のみを対象とすることで生じるバイアスが本研究の価値を著しく損なうものであること、③本研究が医学的、社会的に重要性が高く、公共の福祉に資するものと考えられること。

### (4) 本調査研究の医療施設と倫理審査委員会承認

当該指針の定める「研究機関」は日本骨髄腫学会参加施設であるとの立場から、主たる施設である千葉大学医学部附属病院の倫理委員会に申請を行い、承認を得てから実施する。倫理審査を行えない施設の場合は、他の倫理審査委員会へ審査を依頼する。

## 6. 研究の費用負担

### (1) 資金源および財政上の関係

本研究の計画・実施・報告において、試験の結果及び結果の解釈に影響を及ぼすような「起こり得る利益の衝突」は存在しないこと、および研究の実施が被験者の権利・利益をそこねることがないことを確認する。本研究は医学的視点から行われ、特定の企業・団体の利益や便宜を図るものではない。

### (2) 研究に関する対象者の費用負担

本研究は日常診療で行われる治療を受けた患者を対象に調査を行うものであり、研究による新たな費用負担は生じない。

### (3) 健康被害に対する保証について

本研究は研究としての介入を行わない後方視的研究であり、患者本人への補償はない。

## 7. 計画書の変更

研究責任者は、研究開始前に研究実施計画書を倫理審査委員会へ提出し、研究の実施に関して倫理審査委員会および医療機関の長の承認を得る。

研究実施計画書の改訂を行う場合、研究代表者は改訂・変更の決定を研究関係者に速やかに伝達する。研究責任者は、倫理審査委員会に改訂版を提出し承認を得る。ただし、研究実施体制や連絡先の変更、軽微な変更については改訂とせず、倫理委員会への変更は必須としない。

## 8. 研究に関する資料等の利用と保管

本研究に関する文書、記録（研究データ、倫理委員会の記録、症例報告書など）は、結果の公表後最低 2 年間は研究代表者が鍵付き書庫内に厳重に保管する。保管期間経過後は適切に裁断破棄処分する。本研究に関わる研究者が、本研究を異なる研究目的にて使用する可能性があるが、その場合には連結不可能匿名化とし、既存資料として扱う。

## 9. 研究結果の帰属と公表

本研究で得られた結果は研究代表者に帰属し、本研究に関わった研究グループでデータ収集後、国内外の学会にて発表、論文化する。

## 10. 研究組織

### (1) 研究代表者

本研究の計画、実施及び運営管理におけるすべての責任を持つ研究者

千葉大学医学部附属病院 血液内科 堺田恵美子

〒260-8677 千葉市中央区亥鼻 1-8-1

Tel: 043-222-7171, FAX: 043-226-2707

### (2) 研究事務局

本研究の計画、実施、解析及び運営管理を行う研究者

千葉大学医学部附属病院 輸血・細胞療法部 三村尚也

千葉大学医学部附属病院 血液内科 長井友莉恵

〒260-8677 千葉市中央区亥鼻 1-8-1

Tel: 043-222-7171, FAX: 043-226-2707

### (3) 共同研究者

本研究の計画、実施、解析を行う研究者

国際医療福祉大学医学部 血液内科学 中世古知昭

〒286-8688 千葉県成田市公津の杜 4-3

Tel: 0476-20-7701, FAX: 0476-20-7702

## 11. 文献

1. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M *et al.* Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *The New England journal of medicine* 2017; **376**(14): 1311-1320. doi: 10.1056/NEJMoa1611750
2. Moreb JS, Byrne M, Shugarman I, Zou F, Xiong S, May WS *et al.* Poor peripheral blood stem cell mobilization affects long-term outcomes in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *J Clin Apher* 2018; **33**(1): 29-37. doi: 10.1002/jca.21556
3. Ozaki S, Handa H, Saitoh T, Murakami H, Itagaki M, Asaoku H *et al.* Trends of survival in patients with multiple myeloma in Japan: a multicenter retrospective collaborative study of the Japanese Society of Myeloma. *Blood Cancer Journal* 2015; **5**: e349. doi: 10.1038/bcj.2015.79