

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

若年者骨髄性造血器腫瘍を対象とした
骨髄破壊的前処置と骨髄非破壊的前処置を用いた
同種末梢血幹細胞移植の比較検討に関する研究
(臨床研究実施チームの整備)

平成 16 年度 総括研究報告書

主任研究者 谷口 修一

平成 17 (2005) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

若年者骨髄性造血器腫瘍を対象とした骨髄破壊的前処置と骨髄非破壊的前処置
を用いた同種末梢血幹細胞移植の比較検討に関する研究・・・・・・・・・・ 1

谷口 修一

「若年者骨髄性造血器腫瘍を対象とした骨髄破壊的前処置と骨髄非破壊的前処置を用いた同種末梢血幹細胞移植の比較検討に関する研究」

（臨床研究実施チームの整備）

主任研究者 谷口 修一 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液科

研究要旨 移植後の免疫反応で治癒を目指す骨髄非破壊的前処置を用いた同種移植（ミニ移植）は最初の段階として高齢者や臓器機能障害を持つ症例で高い有効性が示され、従来型移植法に勝るとも劣らない成績が得られた。次の段階として大量の抗がん剤にも耐えうる若い世代においてその比較を行う多施設共同の臨床試験を計画した。平成 16 年度は、第Ⅲ相試験の準備段階として QOL 評価法の確立および骨髄非破壊的前処置法の確立を目的として Fludarabine+Busulfan16mg/kg による臨床第Ⅱ相臨床試験を計画した。

A. 研究概要

同種造血幹細胞移植は白血病などの難治性造血器悪性腫瘍に対する根治的な治療として行われてきた。従来型の同種移植は腫瘍細胞を絶滅させる目的にて、移植前に超大量の放射線や抗がん剤を投与するため（骨髄破壊的前処置、フル移植）、それに耐えうる臓器機能が維持された症例（通常 55 歳以下）だけがその対象であった。ミニ移植は、同種移植の高い非再発率は同種免疫反応による抗腫瘍効果が主体であるという考え方に基づいて（graft versus leukemia 効果；GVL 効果）、移植前治療は移植を成立させる目的だけの免疫抑制治療にとどめている（骨髄非破壊的前処置）。ミニ移植の登場により、従来型移植ではその対象となれなかった高齢者や臓器障害を持つ症例にも広く同種移植を受ける機会を提供し、既にその高い安全性と有効性が報告され、同種移植数は国内外とも飛躍的に増加している。

次の段階として高齢者にミニ移植が有効であるならば、若年者でも前処置関連毒性の強いフル移植を受ける必要はないことが予想される。この仮説を検証するため、50 歳未満の若年者に対するフル移植とミニ移植を比較する多施設共同第Ⅲ相試験を企画した。研究班 1 年目の昨年度において全国の移植医によるプロトコール検討を数回行ったが、50 歳以下の年齢層ではミニ移植の有効性や非劣勢を証明するための症例数が確保できないことが判明した。そこで、ミニ移植の最大の特徴である移植後早期の QOL が維持される点、またそれに伴い移植後の平均の生存期間がミニ移植の方が長くなる点に着目し、QOL-adjusted life year (QALY) を主要評価項目とすることにより、必要な症例数を確保することとした。同種移植領域における適切な QOL 評価法がないため当研究班においてを移植前後の毒性から、特に移植後中後期の QOL に大きく寄与すると

思われる移植片宿主病 (GVHD) まで視野に入れた QOL 評価法を確立する。同時にミニ移植のより安全な移植前治療法を確立する目的にて、第Ⅱ相臨床試験として、大量の Cyclophosphamide (CY) の代わりに Fludarabine (Flu) を使用する Flu+Busulfan (BU) 16mg/kg の臨床試験を開始する。この二つの臨床試験の後に QALY を主要評価項目とする第Ⅲ相試験を行う。

B. 研究実績

平成 17 年度に同種移植領域における QOL の評価方法を確立する。具体的には、都立駒込病院、虎の門病院、国立がんセンター中央病院、東大病院においてフル移植、ミニ移植を受ける症例、各々 10 例を対象として、移植後 1 年間までの QOL 評価を行う。QOL 評価は、FACT-BMT、SF-36、EQ-5D、Time trade-off 法の 4 種類の異なった評価法を導入し、より多方面からの評価を行う。また実際の評価方法も客観性をより高める目的にて、治療を担当する医師、看護師以外の専門のインタビュアーが担当する。既に虎の門病院においては施設倫理委員会も通過し、この臨床研究が開始されている。この研究により、同種移植における適切な QOL 評価法を確立し、最終的には QOL-adjusted life year (QALY) を主要評価項目とした全国多施設共同第Ⅲ相臨床試験に入る。

また平成 17 年度中に臨床第Ⅱ相試験により移植前治療法を確立する。現在 BU 16mg/kg + CY120mg/kg がフル移植の一つの標準治療とされるが、CY 120 mg/kg の投与量は通常の化学療法での使用量の 10 倍近くに相当する。3L/m² の大量輸液を必要とする上に、投与後早期の致命的心障害や出血

性膀胱炎も危惧され、また肝、腎、消化器毒性も強烈である。よって CY をより副作用に少ない Flu 150mg/m² に替える Flu+BU 16mg/kg の移植前処置の評価を行う臨床第Ⅱ相試験を先行して行う。Flu 150mg/m² の量は慢性リンパ性白血病等の通常の化学療法で高齢者にも安全に使用されている投与量である。平成 16 年度はこの臨床試験のプロトコール作成に従事し、ほぼ完成の段階である。

(倫理面への配慮) 患者本人に説明同意文書の内容を極力わかりやすい言葉で説明し、説明同意文書 2 部を作成して本人に渡したうえで文書による同意を得る。説明同意文書に本人の自由意志で同意の署名がなされた後に、この文書の 1 部を本人に提供することで倫理性も確保する。ドナーに関しては、日本造血細胞移植学会の規定に沿って同意を得る。ドナーの安全性の調査は同学会のフォローアップ調査に登録することによって行う。このプロトコールは、参加施設の倫理審査委員会における審査を受けて承認される必要がある。

C. 考察

最終的には QALY を主要評価項目とするフル移植とミニ移植の比較検討を 50 歳以下の症例で行うことを目的としているが、現段階では同種造血幹細胞移植において QOL 評価方法は確立していない。同種移植領域においては、移植前後は放射線や抗がん剤投与などの移植前処置に伴う毒性、移植後 30 日目までは生着前の白血球減少期における感染症や出血傾向、生着前後 (移植後 14-30 日) は下痢、黄疸、皮疹を 3 主徴とす

る急性 GVHD、移植後 30 日以降は高度の免疫不全に伴うウイルス感染症や移植後 100 日以降は慢性 GVHD の出現 (Sicca syndrome、閉塞性肺病変、肝障害、硬化性皮膚障害、口腔内扁平苔癬様変化など)、そして移植後数年の経過では成長障害、内分泌障害など同種移植独特の多くの合併症がある。対象疾患が白血病や悪性リンパ腫という悪性疾患であるとは言え、化学療法での治癒も期待できる時代であり、単に生存、非生存で評価するのではなく、QOL を考慮した上での生存を評価することは極めて重要である。まず第一段階として同種移植領域における QOL 評価方法を確立することは極めて重要である。

ミニ移植で移植前治療ではなく同種免疫反応で疾患の治癒を目指すとはいえ、実際の移植前処置法ではある程度抗腫瘍効果を持った薬剤がレシピエントの免疫抑制目的に投与されている。免疫抑制効果が弱すぎるとドナー細胞の拒絶に繋がることは明らかであり、逆に強くなると移植関連毒性が高まる。よって至適移植前処置法の開発も必要である。特に若年者層では従来型の移植法で既に高い長期生存率が保証されており、その世代で完全な全く移植前治療が抗腫瘍効果を持たない完全なミニ移植の導入は困難である。ミニ移植の開発とはより毒性の少ない移植前治療法の開発と言い換えることも可能であり、今回は臨床第Ⅱ相試験として、Flu/BU16 の前処置法を評価することとした。BU16mg/kg でフル移植とほぼ同等の抗腫瘍効果は維持された上で、CY がはずれることでの移植前後の毒性は大きく軽減されることが期待される。この臨床試験での目的は、この前処置法で前処置関連

毒性が軽減されること、かつ生着が遅延しないこと、および再発が増加しないことを確認することである。

D. 健康危険情報

なし

E. その他実施した臨床研究・治験の概要および実績

本研究班にて行う QOL 評価法や Flu/BU16mg/kg の移植前処置法の確立の他にも、国立名古屋病院斎藤英彦班との共同研究での臍帯血ミニ移植における FK506 単剤による GVHD 予防法の第Ⅰ相臨床試験、国立がんセンター中央病院高上洋一班との共同でクラドリピンを用いたミニ移植法の確立をめざす第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (RIST シリーズ RIST0301-0304)、また国内未承認薬である Alemtuzumab の同種移植領域での適応申請を目指した医師主導型臨床治験 (統括治験責任医師: 谷口修一) など同種移植領域における質の高い臨床試験を行い、エビデンスレベルの高い臨床研究とする。その他、同種移植領域に完全自動化細胞分離システム (CliniMACS) を導入する名古屋第一日赤病院小寺班長のもとで HLA 不適合ドナーからの CD34 陽性細胞選択的移植術の開発治験も平成 17 年 3 月末日をもって終了した (主任研究者: 谷口修一)。特に同種移植領域では、民族間による成績の違いが明らかとなってきており、日本人の成績は日本人、あるいはアジア人での臨床試験で明らかにしていく必要がある。このような臨床研究実施体制を国内広く広げることにより、次のステップとして質の高い多施設共同臨床第Ⅲ相試験を目指していく。