

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的検討  
(第Ⅲ相ランダム化盲検比較試験)  
(H16-がん臨床-019)

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 谷 口 修 一

平成18 (2006) 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的検討 (第Ⅲ相ランダム化盲検比較試験) .....	1
谷口 修一	

### II. 分担研究報告

1. 臓器障害を有する患者への造血幹細胞移植の安全性の検討 .....	5
谷口 修一	
2. 末梢血幹細胞を用いた通常移植とミニ移植の有用性の比較検討 .....	8
高上 洋一	
3. 難治性移植片対宿主病に対するミコフェノール酸モフェチルの有用性 .....	11
中尾 眞二	
4. 非血縁者からのミニ移植の安全性と有効性の検討 .....	14
原田 実根	
5. 骨髄破壊的移植 (CST) と前処置を軽減した移植 (RIST) との比較 .....	17
今村 雅寛	
6. 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研究 .....	20
山下 卓也	
7. 骨髄非破壊的前処置を用いた同種造血幹細胞移植後の出血性膀胱炎に関する解析 .....	22
澤田 賢一	
8. 移植前治療大量ブスルファンの投与量至適化に関する研究 .....	24
森下 剛久	
9. 通常移植とミニ移植後の微少残存病変の比較検討に関する研究 .....	27
小川 啓恭	
10. 骨髄非破壊的前処置を用いた非血縁者間同種骨髄移植の臨床的検討 (第3報) .....	30
原 雅道	
11. 若年者骨髄性造血器腫瘍を対象とした骨髄破壊的全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的検討 (第Ⅲ相ランダム化盲検比較試験) に関する研究 .....	32
河野 文夫	
12. 同種造血幹細胞移植における移植片対宿主病予防法に関する研究 .....	34
豊嶋 崇徳	
13. 骨髄非破壊的前処置による移植 (RIST) の生存に関する因子 .....	37
武元 良整	
14. 同種造血幹細胞移植後の呼吸器合併症に対する気管支鏡検査の有用性についての検討 .....	39
吉村 邦彦	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	43
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷 .....	49
-----------------------	----

# I. 総括研究報告

# 厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

## 総括研究報告書

「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的検討（第Ⅲ相ランダム化盲検比較試験）」

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 部長

研究要旨：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、移植前治療は移植を成立させるだけの免疫抑制治療にとどめるものである。ミニ移植の登場により、従来型移植ではその対象となら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。次のステップとしてより若い年齢層でミニ移植の有効性を示すことが重要であり、特にこの年齢層において従来型移植との比較検討を行う必要があった。しかし、若年者に応用するに当たり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。しかし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評価法を確立する臨床試験をおこなった。また、ミニ移植においては移植前処置の方法論においても確立されていないことも問題となった。標準的前処置とされるブスルファン (BU) + シクロフォスファミド (CY) からBUの量は軽減せず、主に宿主の免疫抑制に働き、拒絶予防として使用されているCYを、より安全性の高いフルダラビン (Flu) に変更する移植前処置による臨床試験を20-65歳と言う幅広い年齢層に施行し、その成績を評価することとした。

### 分担研究者

高上 洋一 国立がんセンター中央病院  
薬物療法部 部長

中尾 眞二 金沢大学大学院医学系研究科  
細胞移植学 教授

原田 実根 九州大学大学院医学系研究科  
病態修復内科学 教授

今村 雅寛 北海道大学院医学系研究科  
血液内学分野 教授

山下 卓也 東京都立駒込病院 血液内科 医員

澤田 賢一 秋田大学医学部内科学講座  
血液・腎臓内科学分野 教授

森下 剛久 愛知県厚生連昭和病院  
内科・血液化学療法部 部長

小川 啓恭 兵庫医科大学 内科学講座血液内科 教授

原 雅道 愛媛県立中央病院 血液内科部長

河野 文夫 国立病院機構 熊本医療センター  
臨床研究部 部長

豊嶋 崇徳 九州大学病院  
遺伝子・細胞療法部 助教授

武元 良整 シーピーシークリニック 副院長

吉村 邦彦 国家公務員共済組合連合会  
虎の門病院 呼吸器センター内科部長

### A. 研究目的

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。しかし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評価法を確立する臨床試験をおこなう必要があった。同時にミニ移植のより安全で有効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CYの代わりにFluを使用するFlu+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. 研究方法

QOL評価：被験者に対し、QOL評価尺度として既にご利用可能な自記式調査票 (SF-36, EQ-5D, FACT-BMT) の日本語版を用いたQOL調査、Time-trade off法を用いたインタビューによるQOL調査を行う。また、人口統計学的内容に関する調査も行う。被験者へのQOL調査の回答に要した時間、QOL調査負担感、回答の欠損理由などに関するインタビュー調査を行

う。これと平行して、被験者の医学的・臨床的情報を収集する為、医師・医療従事者への調査票による情報収集を行う。目標症例はフル移植10例、ミニ移植10例とし、QOL評価法の妥当性を検討する。

Flu/BU臨床試験：またFlu/BUの前処置によるミニ移植の臨床試験は、対象症例は年齢が16歳以上かつ65歳以下の同種造血幹細胞移植が通常適応となる造血器疾患患者で、HLAのA/B/DR座が完全一致した同胞または血縁ドナー、またはHLA-A/B/DR遺伝子型6/6一致非血縁ドナーもしくはHLA-A/B遺伝子型一致DRB1遺伝子型1座不一致非血縁ドナーを有するものとする。

主要評価項目は移植後100日の時点での生着生存率に設定した。本臨床研究の目的は、Flu/BUによる骨髄破壊的な移植前処置による同種移植により、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。具体的な対象疾患は、非寛解例を除く急性白血病、急性転化期を除く慢性骨髄性白血病、白血病に転化していない骨髄異形成症候群の症例とする。

倫理上の問題点に対する配慮

本研究は、適格基準と除外基準より適格と判断される症例に対し、本療法の有効性と危険性について十分な説明を行い、同意が得られた者についてのみ施行した。

## C. 研究結果

QOL評価研究は、既に研究計画書は完成し、平成17年度に国立がんセンター、東大病院、都立駒込病院、虎の門病院で本研究計画書を倫理委員会に提出した。倫理委員会を通過した虎の門病院において既に4例が登録され、臨床試験続行中である。

Flu/BUの前処置については、虎の門病院と国立がんセンター中央病院との2施設共同研究として、倫理委員会にて申請する段階である。

## D. 考察

ミニ移植の若年者への応用に伴い多くの問題点が浮上した。具体的には、1) 移植前処置を軽減することで再発が増加する可能性、2) 臓器機能が維持されて

いる若年者においては多くの症例でBU/CYや全身放射線照射+CY等の骨髄破壊的移植は安全に施行できる（ミニ移植を応用する必要がない）、3）そもそもミニ移植の具体的方法論が確立していない、などの問題点である。しかし、これらの大量の放射線照射や抗がん剤投与が移植関連死亡へ繋がる症例も確実に存在し（5-20%）、長期的にも成長障害、内分泌異常、不妊、2次発ガンなどの問題へ発展していることも明らかである。また、これらの標準的移植前処置法も決して臨床第Ⅲ相試験を経て確立した標準的治療ではなく臨床Ⅱ相的な臨床試験を経て同種造血幹細胞移植が世界に普及すると共に標準的とされているものであり、エビデンスとして耐えられる臨床Ⅲ相的臨床試験は存在しないのも現状である。

ただ国内において前記の理由にて少なくとも高齢者における従来型移植法との比較を基本として若い世代で比較試験を行うのは困難であった。よって、BUの投与を減量せず抗腫瘍効果は損なわないが、主に宿主の免疫を抑制し拒絶予防として使用されている毒性が強いCYをより安全に投与可能なフルダラビンに変更するFlu/BUの臨床試験を20-65歳と言う幅広い年齢層に施行し、まずその成績を評価することは重要と考えた。

#### E. 結論

同種造血幹細胞移植領域におけるQOL評価法を確立する。CYの毒性を回避するために、より安全に投与可能なフルダラビンに変更しつつも、抗腫瘍効果の主体であるBUは減量しない若年者も含めた年齢層でのFlu/BUの臨床試験を開始する。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

分担報告書に準ずる

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## II. 分担研究報告

# 厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

## 分担研究報告書

### 「臓器障害を有する患者への造血幹細胞移植の安全性の検討」

分担研究者 谷口 修一 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液科 部長

研究要旨：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、移植前治療は移植を成立させるだけの免疫抑制治療にとどめるものである。ミニ移植の登場により、従来型移植ではその対象となら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。しかし、このミニ移植の有効性を若年者に応用するに当たり、特に移植前処置という具体的な方法論において未だ確立されていないことが問題となった。よって、高齢者から若年者へのミニ移植の応用のステップとして、ブスルファンの量を軽減せず、抗腫瘍効果は損なわずに宿主の免疫を抑制し拒絶予防として使用されている毒性が強いサイクロフォスファミドを、より安全性の高いフルダラビンに変更する移植前処置による臨床試験を20-65歳と言う幅広い年齢層に施行し、まずその成績を評価することとした。

#### A. 研究目的

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。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、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Ⅲ相試験を企画した。しかし、ミニ移植そのものの方法論も確立していないのが現状で、この臨床試験は開始不可能であった。

ブスルファン (BU) 16mg/kg+サイクロフォスファミド (CY) 120mg/kgの移植前処置 (BU/CY) は骨髄破壊的非照射レジメンの代表として広く使用されている。この中でCYは移植前の免疫抑制効果を期待されて使用されるが、その臓器毒性、薬剤相互作用、

薬剤代謝の個人差が大きく、予想外の毒性が見られることがある。BU 16mg/kgは比較的毒性も少なく幅広い年齢層で施行可能である。よって、このCYの替わりにより臓器毒性が少なく移植前処置として十分な免疫抑制作用をもつフルダラビンを用いる骨髄破壊的な移植前処置の安全性と有効性を検討する臨床試験を計画した。BU/CYと比較しても、BU16mg/kgは減量していないため抗腫瘍効果はほぼ同等と予想され、フルダラビンの免疫抑制効果も十分と考えられるため、拒絶の増加に繋がらず、若年者へ本格的な骨髄非破壊的前処置の応用する前に行っておくべき臨床試験と考える。

#### B. 研究方法

対象症例は年齢が16歳以上かつ65歳以下の同種造血幹細胞移植が通常適応となる造血器疾患患者で、HLAのA/B/DR座が完全一致した同胞または血縁ドナー、またはHLA-A/B/DR遺伝子型 6 / 6 一致非血縁ドナーもしくはHLA-A/B遺伝子型一致DRB 1 遺伝子型 1 座不一致非血縁ドナーを有するものとする。

主要評価項目 (primary endpoint) は移植後100日の時点での生着生存率に設定した。本臨床研究の目的は、ブスルファンとリン酸フルダラビンを用いた骨髄

破壊的な移植前処置による同種移植により、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。具体的な対象疾患は、非寛解例を除く急性白血病、急性転化期を除く慢性骨髄性白血病、白血病に転化していない骨髄異形成症候群の症例とする。

#### 倫理上の問題点に対する配慮

本研究は臨床第Ⅰ／Ⅱ相試験であり、適格基準と除外基準より適格と判断される症例に対し、本療法の有効性と危険性について十分な説明を行い、同意が得られた者についてのみ施行した。

#### C. 研究結果

平成17年度に本研究計画書を完成した。虎の門病院と国立がんセンター中央病院との2施設共同研究として、倫理委員会にて申請する段階である。

#### D. 考察

ミニ移植の若年者への応用に伴い多くの問題点が浮上した。具体的には、1) 移植前処置を軽減することで再発が増加する可能性、2) 臓器機能が維持されている若年者においては多くの症例でBU/CYや全身放射線照射+CY等の骨髄破壊的移植は安全に施行できる(ミニ移植を応用する必要がない)、3) そもそもミニ移植の具体的方法論が確立していない、などの問題点である。しかし、これらの大量の放射線照射や抗がん剤投与が移植関連症へ繋がる症例も確実に存在し(5-20%)、長期的にも成長障害、内分泌異常、不妊、2次発ガンなどの問題へ発展していることも明らかである。また、これらの標準的移植前処置法も決して臨床第Ⅲ相試験を経て確立した標準的治療ではなく臨床Ⅱ相的な臨床試験を経て同種造血幹細胞移植が世界に普及すると共に標準的となったものであり、エビデンスとして耐えられる臨床試験は存在しないのも現状である。

ただ国内において前記の理由にて少なくとも高齢者における従来型移植法との比較を基本として若い世代で比較試験を行うのは困難であった。よって、抗腫瘍効果は損なわないが、主に宿主の免疫を抑制し拒絶予

防として使用されている毒性が強いCYをより安全に投与可能なフルダラビンに変更するこの臨床試験を20-65歳と言う幅広い年齢層に施行し、まずその成績を評価することは重要と考えた。

#### E. 結論

CYの毒性を回避するために、より安全に投与可能なフルダラビンに変更しつつも、抗腫瘍効果の主体であるBUは減量しない若年者も含めた年齢層での本臨床試験を開始する。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kojima R, Taniguchi S, et al. Comparison between reduced intensity and conventional myeloablative allogeneic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies aged between 50 and 59 years. Bone Marrow Transplant. 2005 ; 36 : 667-74.
- 2) Kobayashi K, Taniguchi S et al. Outcomes of patients with acute leukaemia who relapsed after reduced-intensity stem cell transplantation from HLA-identical or one antigen-mismatched related donors. Br J Haematol. 2005 ; 129 : 795-802.
- 3) Kusumi E, Taniguchi S, et al. Reduced-intensity hematopoietic stem-cell transplantation for malignant lymphoma : a retrospective survey of 112 adult patients in Japan. Bone Marrow Transplant. 2005 ; 36 : 205-13.
- 4) Hamaki T, Taniguchi S et al. Reduced-intensity stem-cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia : a retrospective study of 33 patients. Bone Marrow Transplant. 2005 ; 35 : 549-56.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

# 厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

## 分担研究報告書

### 「末梢血幹細胞を用いた通常移植とミニ移植の有用性の比較検討」

高上 洋一 国立がんセンター中央病院 薬物療法部 部長

研究要旨：従来は同種造血幹細胞移植の対象となりえなかった患者に対する根治療法として、治療の毒性を弱めた骨髄非破壊的前処置療法を用いた末梢血幹細胞ミニ移植を開発し、国立がんセンター中央病院で55歳以上の各種疾患患者に対するミニ移植の第I相臨床試験を行った。得られた知見を本班研究で企画する若年層を対象とした多施設共同無作為比較第II相臨床試験に反映させる。

#### A. 研究目的

移植前処置の抗がん剤を減量し、免疫抑制力の強い薬剤を組み合わせることによって、副作用を抑えつつドナー造血幹細胞・リンパ球の生着を図り、抗腫瘍効果は主として同種免疫反応に期待するという考えに基づいて開発された移植法がミニ移植である。これまでの高齢者白血病を対象とした臨床試験においては、治療の安全性を保ちつつ難治性白血病の根治をもたらす可能性が強く示唆されている。これに基づき本班研究では、若年層の白血病患者におけるミニ移植の安全性と有効性を、厳正な多施設共同無作為比較第II相臨床試験を行って検証する。このためには、この企画と運用に役立つことのできる質の高い具体的なエビデンスを収集する必要がある。このため、若年者と対比させる目的で、高齢白血病患者を対象とした本分担研究を行うものである。当院における第I相臨床試験を遂行し、ミニ移植臨床試験の問題点などを班研究に提議する。

#### B. 研究方法

新たなプリン誘導体であるクラドリビンあるいはフルダラビンとブスルファンを併用するミニ移植を開発し、国立がんセンター中央病院において倫理審査委員会の承認を得た後に第I相臨床試験を行った。対象となったのは造血器腫瘍患者のうち、他の治療では治療や長期生存を期待できないような疾患や病状であるにもかかわらず、年齢制限（55歳）や各種の臓器機能障害があるために通常の血縁／非血縁者間同種造血幹

細胞移植を行うことができない患者である。ドナーはHLA一致あるいは一座不一致の血縁ドナーとし、G-CSF 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ を1日2回連日皮下注射し、4日目からCD34陽性細胞として $3 \times 10^6$ 個/kgの採取を目標にしてアフエレーシスを行って末梢血幹細胞を採取し、移植支持療法は通常移植と同様に行った。移植後の造血回復過程を解析するとともに、治療の安全性を高める目的で免疫機能の評価や各種の合併症の発生についても検討した。また同時に、臨床試験に関する院内教育も実施し、移植データセンターの整備も試みた。

#### 〈倫理面への配慮〉

対象患者については、いずれも患者本人に説明同意文書の内容を極力分かり易い言葉で説明し、説明同意文書2部を作製して本人に渡したうえで文書による同意を得た。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した。本研究は、施設倫理審査委員会の承認を受けて実施している。

#### C. 研究結果

第I相臨床試験は、2005年12月末の時点で合計308名の患者を登録し、うち229名は末梢血幹細胞を用いて移植を行った。治療関連毒性・死亡のリスクの特に高い患者が対象となったにもかかわらず、HLA一致血縁者間移植の場合には移植後1年以内の移植関連死亡の発生は5%以内に留まり、ミニ移植の安全性

が高いことが示された。しかし急性移植片対宿主病 (GVHD)、間質性肺炎を始めとする晩期合併症の発症に関しては通常移植と同程度であった。若年者においてはGVHDの頻度と重症度は低下することが期待されるものの、GVHD予防や支持療法を強化した試験計画を立案する必要があることを示した。同時に、若手研修医やclinical research coordinatorを対象とした臨床試験に関する院内教育も実施し、移植治療に特化したデータセンターの整備も行った。

#### D. 考察

最近に至り、同種造血幹細胞移植の治療効果は大量化学療法や放射線照射だけでなく、むしろ同種免疫反応、すなわちドナー由来のリンパ球が抗腫瘍効果を発揮することにも由来することが判明した。そこで、移植前処置の抗がん剤を減量し、副作用を抑えつつドナー造血幹細胞の生着を図り、抗腫瘍効果は主として同種免疫効果に期待するというミニ移植の概念が提案された。本班研究では、ミニ移植を若年者に施行することで白血病の再発を抑えつつ、移植関連合併症を減少させることが可能か否かを検証する。その前提となる国立がんセンター中央病院における第I相臨床試験において、高齢者においてもミニ移植の安全性が比較的高いことが示されたことは、今後、本研究を進めて若年者への適応拡大を検討するうえで貴重な知見になると考える。この試験を遂行するうえで行った臨床研究教育とデータセンター、データベースのインフラ整備は、今後行われる各種疾患に対する移植領域における臨床試験にも大きく寄与する。

#### E. 結論

高齢者においても、末梢造血幹細胞ミニ移植後の短期合併症は通常移植と比較して軽微であるため、若年者を対象として実施した場合の患者利益が高まる可能性が示された。今後、移植領域における臨床試験基盤を整備して、これを検証するための多施設第II相臨床試験を進めることが重要と提議できる。同時に、治療法のさらなる改善を目指して、合併症を克服するための臨床研究を継続する必要がある。このためには、移植領域においても臨床試験遂行基盤を構築することが

重要である。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

- 1) Teshima T, Matsuno K, Matsue K, Kawano F, Taniguchi S, Hara M, Hatanaka K, Tanimoto M, Harada M, Nakao S, Abe Y, Wake A, Eto T, Takemoto Y, Imanura M, Takahashi S, Ishida Y, Kanda Y, Kasai M, Takaue Y : Impact of human leucocyte antigen mismatch on graft-versus-host disease and graft failure after reduced intensity conditioning allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from related donors. Br J Haematol, 130 : 575-587, 2005.
- 2) Ohnishi M, Sakurai T, Heike Y, Yamazaki R, Kanda Y, Takaue Y, Mizoguchi H, Kawakami Y : Evaluation of cytomegalovirus-specific T-cell reconstitution in patients after various allogeneic haematopoietic stem cell transplantation using interferon-enzyme-linked immunospot and human leucocyte antigen tetramer assays with an immunodominant T-cell epitope. Br J Haematol, 131 : 472-479, 2005.
- 3) Morita Y, Hosokawa M, Ebisawa M, Sugita T, Miura O, Takaue Y, Heike Y : Evaluation of cytomegalovirus-specific cytotoxic T lymphocytes in patients with the HLA - A\*02 or HLA - A\*24 phenotype undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant, 26 : 803-811, 2005.
- 4) Takama H, Tanaka H, Nakashima D, Ueda R, Takaue Y : Population pharmacokinetics of intravenous busulfan in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant, 37 : 345-351, 2006.
- 5) Kim SW, Tanimoto TE, Hirabayashi N, Goto

S, Kami M, Yoshioka S, Uchida T, Kishi K, Tanaka Y, Kohno A, Kasai M, Higuchi M, Kasai M, Mori S, Fukuda T, Izutsu K, Sao H, Ishikawa T, Ichinohe T, Takeuchi K, Tajima K, Tanosaki R, Harada M, Taniguchi S, Tobinai K, Hotta T, Takaue Y : Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma : a nationwide survey in Japan. Blood, in press, 2006.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
    該当なし
2. 実用新案登録  
    該当なし
3. その他  
    該当なし

# 厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

## 分担研究報告書

「難治性移植片対宿主病に対するミコフェノール酸モフェチルの有用性」

分担研究者 中尾 眞二 金沢大学大学院医学系研究科 細胞移植学 教授

研究要旨：難治性移植片対宿主病（GVHD）に対するミコフェノール酸モフェチル（MMF）療法の有用性を検討するため、全11例（急性GVHD 6例・慢性GVHD 5例）を対象に、前向き臨床試験を実施した。症例の選択基準は、副腎ステロイドを含む免疫抑制療法不応とした。年齢の中央値は46歳（28-66歳）。MMF開始後、急性GVHD 6例中4例、慢性GVHD 5例全例にGVHDの改善が認められた。3例（27%）に2度以下の下痢、2例に4度の好中球減少がみられたが、MMFの減量・中断により改善した。MMF無効の急性GVHD 2例は、感染症を合併し死亡した。さらに、急性GVHD 2例が再発により死亡した。以上から、難治性GVHDに対しMMFは安全に使用でき、十分な免疫抑制効果が期待できることが示唆された。今後は、多施設共同の前向き研究による検討が望まれる。

### A. 研究目的

ミコフェノール酸モフェチル（MMF）は、腎移植後の難治性拒絶反応に対する治療薬として米国で開発された免疫抑制薬である。現在日本でも、腎・心・肝・肺移植後の拒絶反応抑制薬として承認されている。本薬剤は、シクロスポリンやタクロリムス、副腎ステロイドと作用機序が異なることから、これらの治療で改善しない移植片対宿主病にも有効である可能性がある。実際、欧米を中心に、同種造血幹細胞移植後移植片対宿主病の予防・治療薬として、有用性が報告されている。

本研究では、副腎ステロイドが無効または減量困難な移植片対宿主病難治例を対象に、MMF治療の安全性と有効性を検討した。

### B. 研究方法

金沢大学医学部附属病院の施設内臨床試験審査委員会での審査・承認を受け、前向き研究を実施した。症例の選択基準は、同種造血幹細胞移植後に移植片対宿主病を発症し、副腎ステロイドが無効または減量困難であることとした。さらに、登録時に再発がないことを条件にした。

合計11例が登録された。年齢の中央値は46歳（28-66歳）、男性8例・女性3例、急性移植片対宿主病6

例（II度2例・III度4例）・慢性移植片対宿主病5例。内訳は、末梢血幹細胞移植10例（HLA一致同胞ドナー7例・それ以外の血縁ドナー3例）、臍帯血移植1例であった。T細胞除去は実施しなかった。移植片対宿主病予防は、シクロスポリン+メソトレキセートが7例（1例はさらに抗胸腺グロブリンを併用）、シクロスポリン単独が2例、タクロリムス+メソトレキセート2例。

MMFは、低体重（<50 kg）と血球減少のため3分の2量で開始した1例を除き、原則として750 mgを12時間ごと1日2回の経口投与で開始した。その後、毒性・症状により適宜増減した。急性移植片対宿主病発症からMMF開始までの中央値は17日（7-55日）、慢性移植片対宿主病発症からは82日（59-560日）。MMF投与期間の中央値は133日（30-900日）であった。

### C. 研究結果

#### (1)急性移植片対宿主病の反応性

急性移植片対宿主病6例中4例にMMF療法が奏効した。MMF開始から効果発現までの期間の中央値は13日（5-63日）。臓器毎の評価では、皮膚病変5例中3例、肝病変4例中2例、消化管病変2例中2例に改善がみられた。

## (2)慢性移植片対宿主病の反応性

慢性移植片対宿主病5例全例で、MMF開始後改善が認められた。MMF開始から効果発現までの中央値は57日(27-180日)。全例が生存を続けている(MMF開始後18か月以上-29か月以上)。

## (3)毒性と合併症

3例(27%)に2度以下の下痢がみられた。4度の好中球減少がみられた2例のうち1例はMMFの減量で改善した。他の1例もMMF中止後好中球数は回復したが、その時点で移植片対宿主病が改善していたため、再投与は行われなかった。感染症は6例でみられた(サイトメガロウイルス抗原血症3例、サイトメガロウイルス肺炎1例、緑膿菌感染症2例)。MMF無効の急性移植片対宿主病2例は、いずれも急性移植片対宿主病に感染症(緑膿菌による敗血症1例、サイトメガロウイルス肺炎1例)を合併して死亡した。その他急性移植片対宿主病2例が、MMF開始89日・204日後に再発し、原病悪化のため死亡した。

## D. 考察

移植片対宿主病には、従来、シクロスポリンまたはタクロリムスに副腎ステロイドを加えた免疫抑制療法が実施されてきた。しかし、これらが無効またはステロイド依存例には、これまで明らかに有効な治療法はなく、同種造血幹細胞移植が失敗に終わる主な原因になっている。今後非血縁ドナーやHLA不一致ドナーからの移植が増えれば、このような従来の治療に反応しない移植片対宿主病も増加する可能性がある。本研究の結果から、移植片対宿主病難治例に対するサルベージ療法として、MMFが有望である可能性が示された。

MMFを投与された11例のうち、MMFに起因する後遺症や死亡例はなかった。特に、シクロスポリンやタクロリムス投与後に懸念される腎・肝障害や血栓性微小血管障害がみられなかったことは、特筆すべきと思われる。

## E. 結論

難治性移植片対宿主病に対して、MMFは安全に使

用でき、十分な効果が期待できることが示唆された。今後は、MMFの保険適応承認も視野にいれ、多施設共同の前向き研究による検討が必要と考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Takami A, Nakao S, et al. Mycophenolate mofetil is effective and well tolerated in the treatment of refractory acute and chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol.* 2006 Jan ; 83(1) : 80-5.
- 2) Takami A, Nakao S, et al. Prospective Trial of High-Dose Chemotherapy Followed by Infusions of Peripheral Blood Stem Cells and Dose-Escalated Donor Lymphocytes for Relapsed Leukemia after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Int J Hematol.* 2005 Dec ; 82(5) : 449-55.
- 3) Takami A, Nakao S, et al. High incidence of cytomegalovirus reactivation in adult recipients of an unrelated cord blood transplant. *Haematologica.* 2005 Sep ; 90(9) : 1290-2.
- 4) Teshima T, Nakao S, et al. Impact of human leucocyte antigen mismatch on graft-versus-host disease and graft failure after reduced intensity conditioning allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from related donors. *Br J Haematol.* 2005 Aug ; 130(4) : 575-87.
- 5) Takami A, Nakao S, et al. Isolated hyperkalemia associated with cyclosporine administration in allogeneic stem cell transplantation for renal cell carcinoma. *Int J Hematol.* 2005 Feb ; 81(2) : 159-61.

## 2. 学会発表

- 1) Kondo Y, Nakao S, et al. Two cyclin-dependent kinase derived peptides are potential leukemia-associated-antigens able to eradicate acute myeloid leukemia cells after allogeneic stem cell transplantation. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2005 106 : Abstract 3103
- 2) Kuba N, Nakao S, et al. Incompatibilities of hla-1 and 3 polymorphic adhesion molecules including cd62l, cd31 codon563 and cd31 codon125 induce graft-versus-leukemia effect rather than gvhd resulting in long-term survival in hla identical sct. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2005 106 : Abstract 3095
- 3) 望月果奈子、中尾眞二、他. 難治性GVHDに対するミコフェノール酸モフェチルの有用性 (第2報). 第28回日本造血細胞移植学会総会 2006年2月 (東京)
- 4) 望月果奈子、中尾眞二、他. 同種造血幹細胞移植後サイトメガロウイルス (CMV) 感染に対するホスカルネットの有用性. 第27回日本造血

細胞移植学会総会 2004年12月 (岡山)

- 5) 高見昭良、中尾眞二、他. 同種造血細胞移植後サイトメガロウイルス感染に関する検討. 第27回日本造血細胞移植学会総会 2004年12月 (岡山)
- 6) 望月果奈子、中尾眞二、他. 超短期間型緩和的前処置同種造血幹細胞移植. 第67回日本血液学会総会・第47回日本臨床血液学会総会 2005年9月 (横浜)
- 7) 高見昭良、中尾眞二、他. 転移性腎細胞癌 (RCC) に対する骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植 (RIST). 第43回日本癌治療学会総会 2005年10月 (名古屋)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

# 厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

## 分担研究報告書

### 「非血縁者からのミニ移植の安全性と有効性の検討」

分担研究者 原田 実根

九州大学大学院医学研究院・臓器機能医学部門内科学講座・病態修復内科学分野 教授

研究要旨：他に有効な治療法を持たない難治性造血器疾患を有するにもかかわらず、根治療法としての通常の骨髄破壊的移植術が適応とはならない患者を対象とする。HLA血清型完全一致非血縁ドナーから採取された骨髄幹細胞を使用し、従来の前処置療法と比較して治療強度を軽減した同種造血幹細胞移植（reduced-intensity stem cell transplantation；RIST）いわゆるミニ移植術を行い、その有効性と安全性を評価する。2006年2月現在で、目標症例25例に対して26症例の登録を終え、本試験を終了した。

#### 分担研究者

原田実根	九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野教授
長藤宏司	〃 助手
福田隆浩	〃 助手
宮本敏浩	〃 助手

造血器疾患を有するにもかかわらず、根治療法としての通常の骨髄破壊的移植術が適応とはならない患者を対象とする。HLA血清型完全一致非血縁ドナーから採取された骨髄幹細胞を使用し、従来の前処置療法と比較して治療強度を軽減した同種造血幹細胞移植（reduced-intensity stem cell transplantation；RIST）いわゆるミニ移植術を行い、その有効性と安全性を評価する。移植前治療は、2-CdA 0.11mg/kg×6 days, Bu 4 mg/kg×2 days, TBI 4 Gy, GVHD予防はCSP+sMTXで行う。

#### A. 研究目的

本研究では、他に有効な治療法を持たない難治性造血器疾患を有するにもかかわらず、根治療法としての通常の骨髄破壊的移植術が適応とはならない患者を対象とする。HLA血清型完全一致非血縁ドナーから採取された骨髄幹細胞を使用し、従来の前処置療法と比較して治療強度を軽減した同種造血幹細胞移植（reduced-intensity stem cell transplantation；RIST）いわゆるミニ移植術を行い、その有効性と安全性を評価する。

本研究の特徴は、ミニ移植術で一般に用いられるHLA一致血縁ドナー由来の末梢血幹細胞を用いず、HLA一致非血縁ドナーの骨髄幹細胞を用いた場合の成績を検討することである。

#### B. 研究方法

本研究では、他に有効な治療法を持たない難治性造

#### 主要評価項目（primary endpoint）

- (1)移植後28日時点での生着
- (2)造血回復までの期間、完全キメラ達成までの期間および割合（移植後day 90±5でドナー由来細胞が90%以上）

#### 副次的評価項目（secondary endpoint）

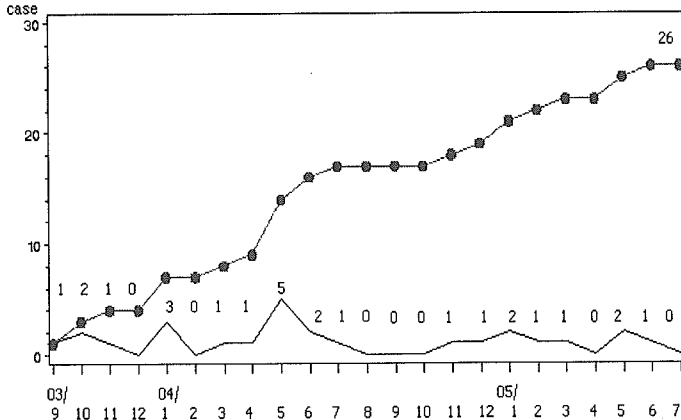
- (1)移植後100日時点の全生存率および無増悪生存率
- (2)移植後1年の全生存率および無増悪生存率
- (3)前処置・急性移植片対宿主病（graft-versus-host disease；GVHD）予防薬の毒性
- (4)GVHDの頻度・重症度
- (5)感染症発症率

## 対象

難治性造血器疾患に罹患し、他の治療では治癒や長期生存が期待できないような病気や病状であるにもかかわらず、年齢制限（50歳以上）や臓器機能障害、大量化学（放射線）療法の既往があるために通常の血縁／非血縁者間同種造血幹細胞移植の適応にならない患者を本研究の対象とする。血清検査において、HLAのA/B/DR座の全てが適合した6／6完全一致または5／6一致の血縁ドナーを有さず、HLA完全一致血縁ドナーが存在し骨髄提供の同意を得ることができた患者において、説明同意書を用いて同意を得た者について行う。

## C. 研究結果

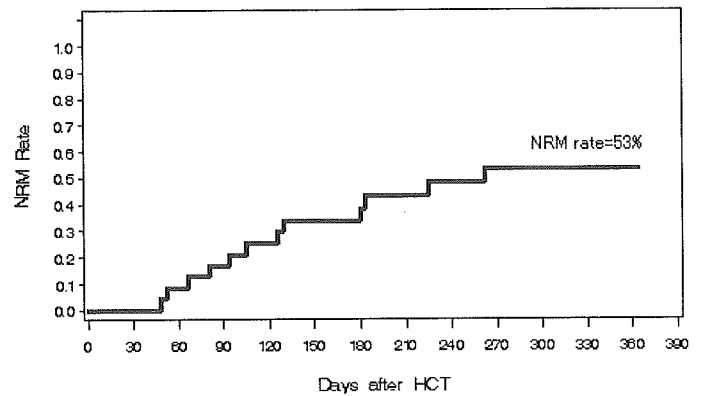
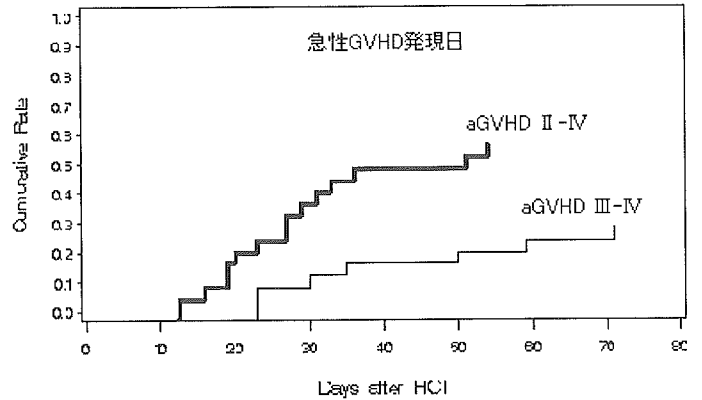
2005年7月までに26名の症例登録が行われた。年齢は36-64才（中央値56.5才）、男性16人、女性10人、登録時のPSは、0 17人、1 9人であった。ミニ移植の適応理由は年齢が73%で最も多かった。疾患は低リスク65%、ハイリスク 35%であった。



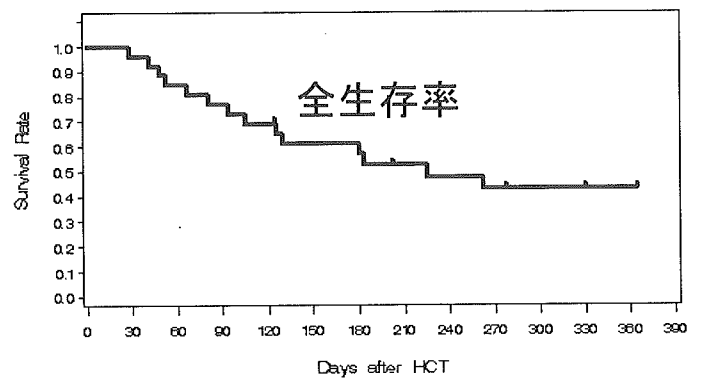
移植関連毒性は、NCI-CTCでgrade 3以上が、心臓 4%、肺 16%、肝臓 31%、口腔粘膜 69%、消化管 34%であった。

急性GVHDは、0 27%、1 15%、2 27%、3 27%、4 4%であった。

慢性GVHDは、評価可能な13名中、限局型31%、全身型69%であった。CMV抗原血症陽性化は、88%、CMV感染症は23%に発症した。累積非再発死亡率は53%であった。



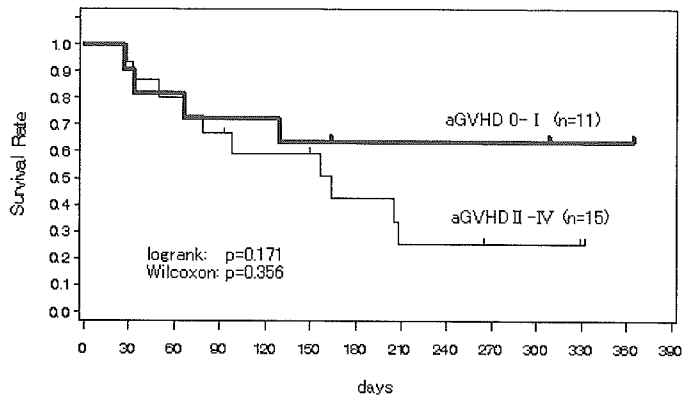
死因は、原疾患の進行1名（7%）、感染症9名（64%）、GVHD+感染症4名（29%）であった。主要評価項目のday28までの生着は25名（96%）、day90までの完全キメラ達成は早期死亡した2名を除く24名全例で行われた。



生存者追跡期間中央値365日（124-365）2005年12月26日現在、生存12名であった。

## D. 考察

本試験は、非血縁ドナーからのミニ移植多施設共同研究である。本試験の結果から、移植前治療2-CdA



0.11mg/kg×6 days, Bu 4 mg/kg×2 days, TBI 4 Gyにより十分な生着が期待できること、CSP+sMTXでは急性GVHDの予防が必ずしも充分ではなく、GVHDを発症した例ではその生命予後が悪化すること、原疾患の進行よりも治療関連死亡の方が多いこと、などが明らかとなった。本治療は十分な抗腫瘍効果を有するため、今後はより強力なGVHDの予防を行うことにその治療成績が改善することが期待される。

#### E. 結論

- 非血縁者間骨髄ミニ移植の多施設共同臨床第I相試験を完遂した
- 生着、完全キメラといった主要評価項目はクリアした
- 原疾患の増悪を来す患者は少なかった
- しかしGVHDや感染症（特に敗血症）をコントロールしきれずに死亡する患者が多かった。

非血縁ドナーからの骨髄非破壊的前処置による骨髄移植は、本邦で未だ未確立の分野である。本研究が、この分野における初めての前向き臨床試験であり、その研究結果がもたす影響は大きい。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kamezaki K, Shimoda K, Numata A, Haro T, Kakumitsu H, Yoshie M, Yamamoto M, Takeda K, Matsuda T, Akira S, Ogawa K, Harada M : Roles of stat 3 and ERK in G-CSF signaling. Stem Cells 23 : 252-263,2005
- 2) Ishikawa F, Yasukawa M, Lyons B, Yoshida S, Miyamoto T, Yoshimoto G, Watanabe T, Akashi K, Shultz LD, Harada M : Development of functional human blood and immune systems in NOD/SCID/IL2 receptor  $\gamma$  hainnuU mice. Blood 106 : 1565-1573, 2005
- 3) Imamura R, Miyamoto T, Yoshimoto G, Kamezaki K, Ishikawa F, Henzan H, Kato K, Takase K, Numata A, Nagafuji K, Okamura T, Sata M, Harada M, Inaba S : Mobilization of human lymphoid progenitors after treatment with granulocyte colony-stimulating factor. J Immunol 175 : 2647-2654,2005

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

# 厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

## 分担研究報告書

### 「骨髄破壊的移植（CST）と前処置を軽減した移植（RIST）との比較」

分担研究者 今村 雅寛 北海道大学大学院医学研究科 血液内科学分野 教授

研究要旨：RISTの有用性を検討するために、当科で施行した骨髄破壊的移植（CST）とRIST症例の比較を行った。対象は2000年2月から2004年12月までに施行した初回移植症例でCST 36症例及びRIST 17症例。CST及びRISTの平均年齢は34.6歳、50.4歳でありRISTで有意に高年齢であった。原疾患はCSTではAML・CML・MDS、RISTではAML・NHLの順に多かった。移植時のリスク別ではCSTではstandard riskが58.3%であったが、RISTでは70.6%がhigh riskであった。CST及びRISTの白血球及び血小板の生着率と平均日数は、CST (94.4%・16.5日、83.3%・30.3日)、RIST (82.4%・17.9日、58.8%・60.9日) であり、CSTで高い生着率と早い血球回復傾向を認めた。急性GVHDはCST69.7%、RIST69.2%、慢性GVHDはCST54.2%、RIST63.6%と差は見られなかった。観察期間中央値36.3ヶ月におけるCSTとRISTの全生存率は各々55.5%、64.7%であり、risk別ではstandard risk群80.9%、100%、high risk群20.0%、50.0%であった。生存曲線ではRISTとCSTはほぼ同等であり、RIST群で高齢者及びhigh risk症例が含まれていることからRISTの有用性が示唆された。

#### A. 研究目的

Reduced intensity-stem cell transplantation (RIST) は、これまで移植適応の限られていた高齢者や合併症のある造血器悪性腫瘍患者に対する根治的治療法として、その数は増加傾向にある。その一方で、長期的予後については不明な点もあり、前処置法及びGVHD予防についても、必ずしも標準的治療法が確立されてはいない。また、従来の骨髄破壊的前処置による移植（CST）と比較した報告もまだ少ない。今回我々は当科において同時期に施行したCSTとRIST症例につき、臨床的な比較検討を行ったので報告する。

#### B. 研究方法

当科において2000年2月から2004年12月末までに施行した初回同種造血幹細胞移植症例53症例（CST 36症例、RIST 17症例）について、患者背景、急性・慢性GVHDの発症頻度、全生存率、再発等につき解析を行った。尚、最終観察日は2005年6月30日とし、移植後最低6ヶ月の観察期間を設けた。

#### C. 研究結果

CST及びRISTの平均年齢は34.6歳（変域:16-54歳）、

50.4歳（26-65歳）でありRISTで有意に高年齢であった ( $p < 0.001$ )。原疾患別ではCSTではAML10例、CMLとMDSが8例、ALL 7例、NHLとHLが2例、ATLとAAが1例であった。RISTではAMLとNHLが2例、CML、MDS、ATL、MMが2例、固形腫瘍が1例であった。移植時のリスク別ではCSTではstandard riskが58.3%であったが、RISTでは70.6%がhigh riskであり両群間で有意差を認めた ( $p = 0.046$ )。幹細胞源ではCSTではBMが86.1%と圧倒的に多かったが、RISTではPBSC41.1%、BM35.3%であり、両群に有意差を認めた ( $p < 0.001$ )。前処置に関してはCSTでは61.1%の症例がVP+CY+TBH2Gyであるのに対し、RISTではFludarabineをベースにしたレジメンであり、Flu+BU±TBI (2Gy or 4Gy) が88.2%の症例で行われていた。GVHD予防法に関してはRISTで70.6%の症例がCsA+sMTXで行っていたのに対して、CSTではCsA+sMTX58.3%、FK+sMTX38.9%であった。

CST及びRISTの白血球及び血小板の生着率と平均日数は、CST (94.4%・16.5日、83.3%・30.3日)、RIST (82.4%・17.9日、58.8%・60.9日) であり、CSTで高い生着率と早い血球回復傾向を認めた。急性