

200500529B

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15年度～平成17年度

総合研究報告書

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検討に関する研究・・・・・・・・・・ 1

谷口 修一

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総合研究報告書

「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 ミニ移植は、同種移植の高い非再発率が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。しかし、移植前に十分抗がん治療を行う従来型移植前処置法との比較試験は実施されておらず、その正確な比較はできていない。よって従来型の移植もミニ移植もどちらも実施可能な若い年齢層で比較検討を行う必要があった。しかし、初年度におけるプロトコール検討委員会において、55歳以下の年齢層では従来型移植が国内で標準的に行われており、比較試験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 評価法がまだ存在せず、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標準的な移植前処置法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 Flu/BU16 による移植前処置を評価する臨床試験を 20-65 歳と言う幅広い年齢層に実施することとした。

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、同種移植の低い再発率ひいては高い長期生存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りえ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。初年度(2003年度)は、分担研究者を含む可能な限り幅広く全国の移植施設の医師からなるプロトコル検討会を実施した。ミニ移植の概念は、1995年頃から欧米を中心に特に低悪性度群のろ胞性リンパ腫など腫瘍の増殖速度が遅くドナーリンパ球輸注などの移植後のGVLが期待できる症例を中心に発展してきた。国内では、移植前処置でFluは健保適応外となるためその発展が遅れて、施設間や地域間でミニ移植の適応に対する温度差があることが判明した。よって従来型移植が可能な若い世代での全国多施設共同第Ⅲ相試験が不可能で、臨床第Ⅰ-Ⅱ相を実施し、適切な移植前処置法を行う状況であることが判明した。よって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、全国の移植医の中でコンセンサスが得られやすい第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。

また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、またそれに伴い少なくとも移植後短期的な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を考えた。しかし同種移植領域における移植前後の毒性から、特に移

植後中後期の極めて複雑な臨床経過全体を把握するような適切なQOL評価法がないことも明らかとなり、当研究班において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。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相試験を行うこととした。

B. 研究実績

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による骨髓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髓性白血病、白血病に転化していない骨髓異形成症候群の症例とする。この試験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。これも、研究班終了とともに臨床研究としては実施できなかったが、既にpracticeとして幅広く行われており、臨床試験企画の妥当性が証明された。

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。被験者に対し、QOL 評価尺度として既に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。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調査も行う。またこの調査は担当医師・看護師などの医療者とは異なる立場のインタビュアーにより行われる。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。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。施設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、実際にインタビューが行われた。ただし、平成 17 年度で研究班が終了したため、これ以上の登録はなかった。問題点として、移植前処置開始後から移植後血球回復の時期までは抗がん剤や放射線照射による嘔気、嘔吐、著明な倦怠感、下痢などの毒性、白血球減少に伴う感染症、GVHD による下痢、皮疹、肝障害などが高頻度に出現する時期でもあり、この次期でのインタビュアーによるヒアリングの実施は困難であった。

(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。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。移植後早期(1-2 ヶ月まで)の評価法については、今後課題を残したが、特に長期生存例でのさまざまな視点からの QOL 評

価については同種移植医療に欠かせないものであり、標準的な評価法の確立は急務である。

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Flu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。単にCYをFluに替えるだけでも移植前処置の安全性は高まり、抗腫瘍効果を担保するBU投与量は変更しておらず、単

に至適なミニ移植の前処置の開発にとどまらず、今後の移植医療の標準的前処置に置き換わる可能性がある。

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。

