

Fig.3 CL_{TAC}の男女別Histogram

体重で補正したCL_{TAC}は男性0.036±0.019 L/hr/kg、女性0.058±0.019 L/hr/kgと男女差を認めた(P=0.03)

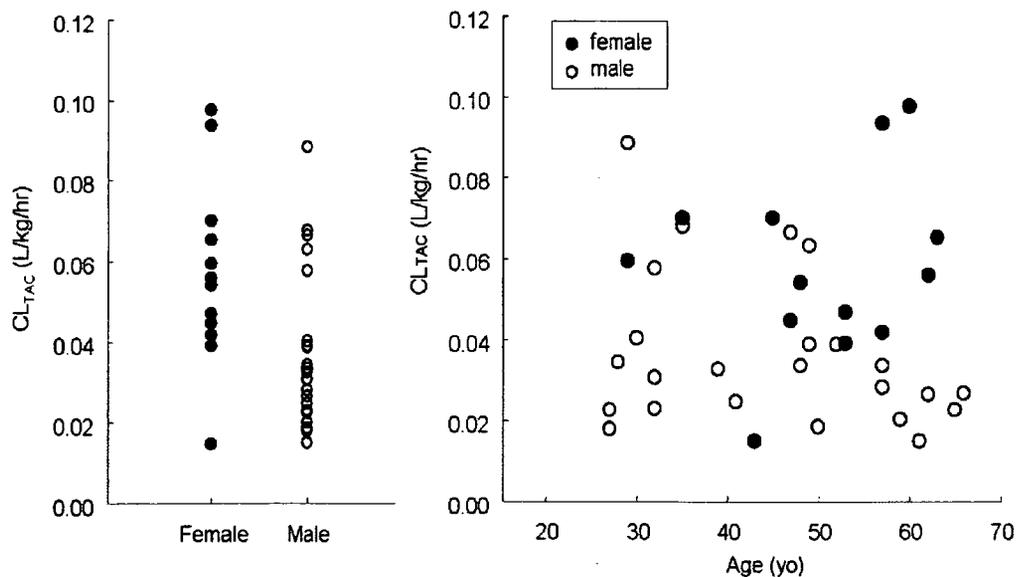


Fig.4-1 CL_{TAC}と性別・年齢との関係

CL_{TAC}には男女差のみが見られた(重回帰分析P=0.03、t検定P=0.004)。CL_{TAC}と年齢との間には関連性が見られず、変動要因とは認められなかった。

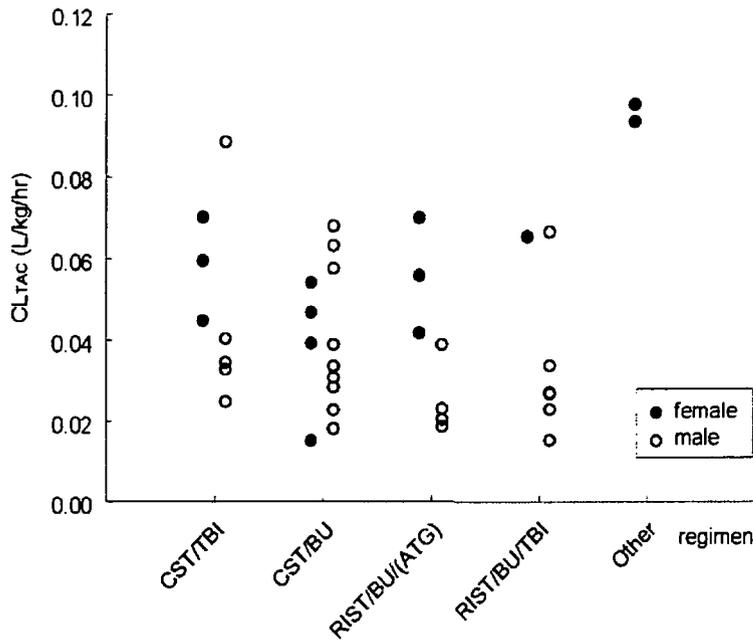


Fig.4-2 CL_{TAC}と全処置レジメンとの関係

前処置の強度・TBIの有無などは変動要因とは認められなかった。

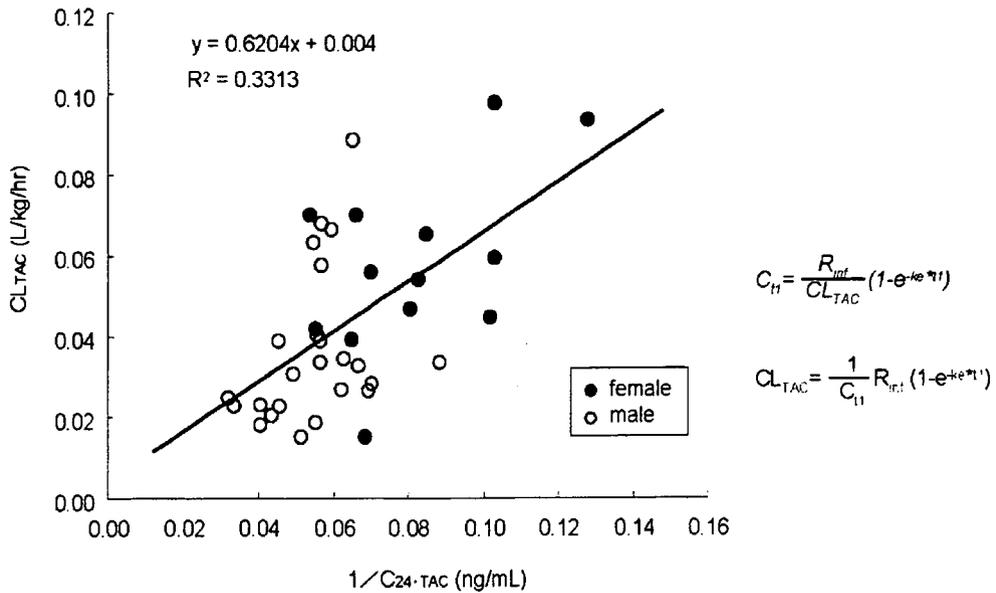


Fig.5 CL_{TAC}と1/C_{24-TAC}との関係、回帰検定

持続静注における速度式から、Keがある程度一定であることを条件に、C_{24-TAC}とCL_{TAC}は反比例の関係(すなわち、C_{24-TAC}の逆数とCL_{TAC}が比例の関係)にあると推定して両者の相関性を検定した。両者の相関性は認められた(P<0.01)が、相関係数は低く(R²=0.33)、C_{24-TAC}によるDose-Adjustmentは危険である可能性がある。

『 同種造血幹細胞移植における前処置薬剤の体内薬物動態の解析と至適前処置法の開発 』

分担研究者 山下 卓也 東京都立駒込病院／血液内科 医員

研究要旨

近年、本法において上市された静注ブスルファン製剤に関する臨床試験を計画及び実施する。その目的としては、1)静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置の安全性及び有効性の評価、2)静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置におけるブスルファンの体内薬物動態の解析と本薬剤の至適投与法の検討、3)静注ブスルファン製剤を用いた安全かつ有効な移植前処置法の開発とする。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植は血液悪性疾患に対する根治的な治療法として確立されている。その移植前処置には、1)残存する腫瘍細胞の根絶、2)患者の免疫機能を抑制することによる移植片の生着の促進の二つの役割がある。骨髄系悪性腫瘍に対する同種造血幹細胞移植の標準的な移植前処置法において、ブスルファンは重要な薬剤の一つである。ブスルファンは経口製剤であるためにその吸収には個体差があり、その結果として生じる血中濃度のばらつきが、生着不全や重篤な治療関連合併症の発症に関与するとされていた。近年、本邦でも静注ブスルファン製剤が上市され、薬物吸収のばらつきが改善されることが期待されている。本研究においては、静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置の安全性及び有効性を評価し、静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置におけるブスルファンの体内薬物動態の解析を通して本薬剤の至適投与法を検討するとともに、静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置法を開発する。これらの臨床研究を通じて、移植前処置薬剤としての静注ブスルファン製剤を安全かつ有効に使用することにより、本邦における同種造血幹細胞移植の治療成績の向上に資することを目的とする。

B. 研究方法

移植前処置薬として使用される静注ブスルファン製剤に関する臨床試験を計画及び実施する。静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置の安全性及び有効性を検討するにあたり、評価項目として、有害反応の発症率及び重症度、移植後早期の生存率な

どが挙げられる。静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置におけるブスルファンの体内薬物動態を解析するにあたり、経時的にブスルファンの血中濃度を測定するとともに、評価項目として、至適血中濃度に到達する割合、有害反応の発症率及び重症度などが挙げられる。

<倫理面への配慮>

本研究において計画及び実施される臨床試験については、GCP 並びに臨床試験に関する倫理指針に準拠して実施される。

C. 研究結果

静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置に関する臨床試験プロトコルを作成中である。特に、薬物動態試験における薬剤血中濃度測定の方法や、ブスルファンの体内薬物代謝に関与する遺伝子多型に関する研究などについて検討中である。従来の経口ブスルファン製剤を用いた移植前処置の治療成績を評価するために、単施設（東京都立駒込病院）における経口ブスルファンとシクロフォスファミドを用いた同種造血幹細胞移植の臨床成績を後方視的に検討した。対象症例 338 例（年齢中央値 38 歳）の 5 年全生存率は 58.8%であり、standard risk 群は 62.0%、high risk 群は 38.5%であった。50 歳未満の群の全生存率が 62.0%であるのに対して 50 歳以上の群の全生存率は 33.6%であった。対象症例の死因の内訳は、再発 30.8%、GVHD 26.3%、感染 24.8%などであった。Sinusoidal obstructive syndrome によ

る死亡は 3.0%, その他の治療関連死亡が 6.0%に認められた。50 歳未満の群では再発による死亡が最も多く、50 歳以上の群では感染症による死亡が最多であった。また、移植前処置における静注ブスルファンと経口ブスルファンの短期的有害反応を単施設において後方視的に比較検討した。静注ブスルファンにおいては、粘膜障害と嘔気の重症度や持続期間が軽減している一方で、肝障害の重症度が高い傾向が認められた。

D. 考察

移植前処置として経口ブスルファンとシクロフォスファミドを用いた同種造血幹細胞移植の臨床成績から、この移植前処置は高齢者群でも耐容性があることが示唆されるとともに、再発が移植成績に大きな影響を及ぼす死因であることが示された。また、移植前処置における静注ブスルファンと経口ブスルファンの短期的有害反応の比較においては、静注ブスルファンの有害反応のプロファイルは、従来の経口ブスルファンのそれとは若干異なる可能性が示唆された。静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置においては、ブスルファンの適正な血中濃度が得られることが期待され、移植前処置による十分な腫瘍根絶による再発率の低下につながると考えられる。また、静注ブスルファンと経口ブスルファンの有害反応の発現の相違については、今後の前方視的臨床研究によって明らかにする必要があると考えられる。

E. 結論

静注ブスルファン製剤を用いた移植前処置による同種造血幹細胞移植に関する臨床研究を計画及び実施する。従来の経口ブスルファンを用いた移植前処置に関する後方視的研究の結果に基づき、その再発率の低下と治療関連毒性の減少によって移植成績が向上する可能性が示唆された。移植前処置における静注ブスルファンと経口ブスルファンの有害反応の発現の相違について、前方視的臨床研究による検討が必要である。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『 難治性ウイルス感染症 特にウイルス性出血性膀胱炎に対する薬物療法の確立 』

分担研究者 長藤 宏司 九州大学病院/血液・腫瘍内科 助教

研究要旨

アデノウイルス (adenovirus; ADV) による出血性膀胱炎 (hemorrhagic cystitis; HC) は、ハイリスク同種造血幹細胞移植に合併しやすく、その治療法は確立していない。九州大学血液・腫瘍内科で造血幹細胞移植後の ADV による HC に対する抗ウイルス薬シドフォビル(cidofovir; CDV)治療の成績を後方視的に解析した。当科で、11名に対して、CDVによる治療を行った。男性7名、女性5名、年齢中央値50才(17~62才)、全ての患者がADVによる出血性膀胱炎であった。膠原病に対するCD34陽性細胞移植1症例、残り11名は同種移植であった。早期死亡した1例を除外し、10症例で評価を行った。危惧された腎障害を中心とする重篤な副作用は観察されなかった。評価可能10例中8例で臨床症状の改善、10例全例で尿中からのADVの消失を確認した。CDVはADVによるHCに対する治療薬として有望な可能性がある。

A. 研究目的

造血幹細胞移植は、血液疾患などの難治性疾患に対する治癒的な治療法として発展している。同種造血幹細胞移植は、当初HLA一致同胞をドナーとして行われていたが、その後、非血縁バンクドナー、臍帯血、HLA不一致血縁ドナーなどからの移植が行われるようになった。このため移植後の免疫不全が高度であり、日和見感染症の克服は重要な問題である。移植後の出血性膀胱炎 (hemorrhagic cystitis; HC) のうち臨床的に問題となるのは、移植後、生着前後から発症することの多い、遅発性のHCである。多くの場合、ウイルス感染症によると考えられる。化学療法後、自己造血幹細胞移植の報告もあるが、同種造血幹細胞移植、特に移植片対宿主病 (graft versus host disease: GVHD) を発症しステロイドホルモンの投与を行っている状況下でのHCの発症を最もよく経験する。原因ウイルスとしては、アデノウイルス (adenovirus; ADV)、BKウイルス、CMVウイルスなどの報告があるが、本邦で最も多いのは、ADVによるHCである。ADVによるHCは、ハイリスク同種造血幹細胞移植に合併しやすく、その治療法は確立していない。従来、ADVによるHCは、強制利尿および膀胱灌流により保存的に治療されてきた。しかしながら一部の症例では遷延化、重篤化等があり、時に致命的である。ADVによるHCは、近年増加しつつあるHLA一致同胞以外

からのドナー、HLA不一致血縁ドナー、非血縁バンクドナー、臍帯血から移植を行う場合増加する。したがって、ADVに対する有効な抗ウイルス療法の確立は臨床的に重要である。本研究では抗ウイルス薬 cidofovir (CDV) のADVによるHCに対する安全性と有効性を後方視的に検討する。

B. 研究方法

目的：造血幹細胞移植後のハイリスク ADV 感染症に対して、発症早期より CDV を投与し、その安全性を確認し、あわせて臨床的効果および抗ウイルス作用を評価する。

評価項目：CDV 投与による有害事象の頻度、重症度、CDV 投与による ADV 感染症の臨床的改善、CDV 投与による抗ウイルス作用

ADV 感染症の定義：

1. 出血性膀胱炎を発症し、尿より ADV が確認された場合

肉眼的血尿を伴う出血性膀胱炎を発症した場合迅速診断として、尿をアデノチェックで調べる。これで陽性の場合、ADV による出血性膀胱炎と診断する。上記の検査で陰性の場合、尿 ADV 共通 PCR、尿 ADV シェルバイアル、尿中ウイルス分離、血中 ADV 共通定量 PCR の検査を行う。いずれか

らの検査でADVが検出されれば、ADVによる出血性膀胱炎と診断する。

2. 肺炎、肝炎、腸炎、脳髄膜炎を発症し、原因としてADV感染症が強く疑われる、もしくは確定した場合

肺炎では、咽頭拭い液、喀痰、BALなど、肝炎、腸炎で糞便、および生検組織など、脳髄膜炎では髄液からのADV同定が望ましい。同定法としては、出血性膀胱炎の場合と同じ方法を使用する。しかし、他の原因が否定的で、血中ADVがPCRで陽性の場合、臨床診断としてADV感染症と診断することは可とする。

除外条件：

1. 高度腎障害 血清クレアチニン $>3\text{mg/dl}$
2. フォスカビル投与歴のある患者(CDVの腎毒性が増強するおそれがある)
3. 高度肝障害 総ビリルビン $>5\text{mg/dl}$ 、またはGOT $>500\text{IU/L}$ (ただしADVによる肝炎の場合はこの基準は適応しない)
4. 重症の精神障害のある患者 (ただしADVによる脳髄膜炎の場合はこの基準は適応しない)
5. アレルギー既往歴、薬物過敏を有する症例

投与方法：

1. CDV 1mg/kg/day x3 /week を投与する
2. 強制利尿 CDV投与日は、 $2500\text{ml/m}^2/\text{day}$ 以上の尿量確保を確保する
Prehydration 投与-3~0時間 生食 500ml div
CDVは生食 100ml に溶解して1時間で投与
CDV投与開始後、生食 $500\text{ml}/3\text{hr} \times 2$
3. プロベニシド投与
CDV投与前3時間に 2g 内服
CDV投与後1時間、および8時間に 1g 内服

<倫理面への配慮>

患者に文書でインフォームド・コンセントを得た上で、CDVによる治療を開始した。

C. 研究結果

当科で、11名に対して、CDVによる治療を行った。男性7名、女性5名、年齢中央値50才(17~62才)、全例がADVによるHCであった。膠原病に対するCD34陽性細胞移植1症例、残り10名は同種移植であった。原疾患は、急性骨髄性白血病1例、骨髄異形成症候群1例、急性リンパ性白血病1例、多発性

骨髄腫1例、悪性リンパ腫1例、成人T細胞性白血病2例、再生不良性貧血3例、強皮症1例であった。再生不良性貧血2症例において抗胸腺グロブリンが使用されていた。分離されたADVは、11型8名、35型1名、同定不能2例であった。

ATLに対する臍帯血移植後にHCを発症した症例は、CDV投与開始後5日目に脳梗塞を合併し死亡したので、残りの10名で評価を行った。

HCの移植後症状発現日は中央値で46日(17~126)、症状発現からCDV投与の間隔は中央値3日(0~19日)、2例がAraAによる治療無効後であった。

CDV投与による腎障害などの副作用は観察されなかった。併用するプロベニシドによる悪心嘔吐にたいしての対処療法が必要であった。10例中8例で臨床的にHCの改善が得られた。10例全例で尿中からのADVの消失を確認できた。CDV投与中3例でCMVウイルス抗原血症が陽性であり、2例がHSVによる口内炎を合併した。

D. 考察

CDVは、AIDS患者におけるCMV網膜炎の治療薬として欧米で使用され日本では未発売の薬剤である。CDVは投与量依存性に近位尿細管を障害することにより、重篤かつ非可逆的な腎毒性を持つ。腎毒性の最初の症状は蛋白尿と血清クレアチニン値の上昇である。治療を継続するとFanconi症候群に似た病態や腎不全で生命を脅かされる患者もでてくる。この重篤な腎障害を軽減するために、CDV使用時に生理的食塩水の負荷と、プロベニシド(近位尿細管からのCDVの分泌を阻害する)大量が併用される。およそ1/3-1/2の患者で腎毒性、プロベニシドに対する不耐容(発熱、嘔吐、紅潮)が生じ、治療が制限されている。その他CDVの副作用として、好中球減少症、末梢神経炎、眼圧低下、前ブドウ膜炎、脱毛などが報告されている。(以上

<http://www.aids-chushi.or.jp/c4/nif/162.htm>より引用、一部改変)。CDVのADV感染症に対する有効性の報告があり、最も重要な副作用は腎障害である。造血幹細胞移植後、HCを起こす患者は、免疫抑制剤、抗真菌剤、またHCそのものによる腎障害、などがあることが多い。CDVはもともと 5mg/kg を週1回投与するとされてきたが、腎障害の軽減を目的として、 $1\text{mg/kg} \times 3/\text{週}$ の投与方法を行う報告があり、我々も $1\text{mg/kg} \times 3/\text{週}$ を3週間行う治療を行った。強制利尿

尿として、CDV 投与日は、2500ml/m²/day 以上の尿量確保を確保した。具体的には、投与-3~0 時間に生理食塩水 500ml 点滴投与、CDV は生理食塩水 100ml に溶解して 1 時間で投与、その後生理食塩水 500ml/3hr で 2 本点滴投与した。プロベニシド投与は、CDV 投与前 3 時間に 2g 内服、CDV 投与後 1 時間、および 8 時間に 1g 内服とした。プロベネシド大量投与により、多くの症例で悪心嘔吐が起き、制吐剤の投与を必要とした。

危惧された CDV による腎障害は観察されなかった。10 例中 8 例で HC の臨床症状の改善が得られた。しかしながら 2 例では HC の改善は得られず、重篤な HC では患者免疫能の回復が重要であることを示唆する所見と考えている。CDV は CMV、HSV などに対する抗ウイルス効果が報告されているが、本報告では CDV 投与中に CMV 抗原血症、HSV 口内炎が観察された。5mg/kg/x1/week を 1mg/kgx3/week に減量することにより抗ヘルペス属ウイルス効果が減弱した可能性がある。評価可能 10 例中 8 例で HC 臨床症状の改善が得られたことから、1mg/kgx3/week の CDV は ADV HC に対して有効な治療法であることを示唆している。

E. 結論

造血幹細胞移植は、血液疾患などの難治性疾患に対する治癒的な治療法として発展している。同種造血幹細胞移植は、当初 HLA 一致同胞をドナーとして行われていたが、その後、非血縁バンクドナー、臍帯血、HLA 不一致血縁ドナーなどからの移植が行われるようになった。このため移植後の免疫不全が高度であり、日和見感染症は重大な合併症である。ウイルス感染症のうち、ADV) による HC は、ハイリスク同種造血幹細胞移植に合併しやすく、その治療法の確立は、造血幹細胞移植をより安全におこなうため重要な課題である。

九州大学血液・腫瘍内科で造血幹細胞移植後の ADV による HC に対する抗ウイルス薬シドフォビル (cidofovir; CDV) 治療の成績を後方視的に解析した。危惧された腎障害を中心とする重篤な副作用は観察されなかった。評価可能 10 例中 8 例で臨床症状の改善、10 例全例で尿中からの ADV の消失を確認した。CDV は ADV による HC に対する治療薬として有望な可能性がある。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『 小児における注射用ブスルファンの薬物動態 』

分担研究者 河野 嘉文 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科／小児発達機能病態学分野 教授

研究要旨

造血細胞移植術施行時の前処置としてのブスルファンは、神経学的発達障害を懸念して全身放射線照射(TBI)を回避したい乳幼児やすでにTBIを受けたことがある2回目以降の移植患者に使用されてきた。強い免疫抑制作用と抗腫瘍効果が確認され、世界中で経口的に大量投与されてきたブスルファンであるが、消化管からの吸収と体内での代謝という2つの血中濃度規定要因があり、特に小児患者ではその至適投与量の設定に種々の問題があった。本研究では経口薬に比較して理論的に血中濃度を調節できる注射用ブスルファンの小児患者における薬物動態を検討した。その中で、体重あたり1.1 kg、体表面積あたり24 mgの投与でもAUCが $2,350 \mu\text{mol} \cdot \text{min/L}$ に達した症例を経験した。造血細胞移植術時のブスルファン大量療法の重篤な有害事象として肝静脈閉塞症(veno-occlusive disease: VOD)と肺障害である。これらの副作用と血中濃度・AUCとの関係は明確でないものの、安全な投与には個々の患者の薬物動態解析が必要だと考えられた。

A. 研究目的

造血細胞移植術の成功の鍵は2つある。一つは移植する細胞の量と質であり、もう一つは移植前処置とよばれる免疫抑制療法兼腫瘍根絶療法の選択である。免疫抑制と抗腫瘍効果のいずれに重点を置くかという事は疾患によって異なる。ブスルファン大量療法(16mg/kg/body)は20年以上前から全身放射線照射(12Gy)に匹敵する免疫抑制作用と抗腫瘍効果を持つことが知られており、移植前処置のキードラッグとして世界的に使用されてきた。しかし、本来慢性骨髄性白血病のような骨髄増殖性疾患治療薬として開発された同薬は、少量を継続して服用するように設計されており、移植前処置として用いるために開発されたものではない。そのため市販されているブスルファン経口薬は1%散薬で、たとえば体重が30 kgの小児では1回30 gの粉末薬を1日4回4日間服用しなければならなかった。一般的に小児科領域で散薬を処方するときは1回量を1g程度に設定するのが常識であり、臨床的にブスルファンの経口薬の服用には困難を極めた。また、移植患者のように既に抗菌薬や制癌薬を長期間投与されている患者では、消化吸収機能が十分に働かないことも想定しなければならないこと、大量服薬による嘔気とそれに伴う嘔吐による服薬失敗量の算定が難しいことなどの問題があった。

古くから知られていたブスルファンの副作用は間質性肺炎などの肺傷害であるが、造血細胞移植術の前処置として短期大量療法が実施されるようになってからは、TBI併用前処置時に比較して肝静脈閉塞症VODの発症頻度が高くなると報告された。肝静脈内皮細胞障害に起因する問題であると言われていたが、ブスルファン単独の毒性として発現するのではなく、種々の薬剤による障害の蓄積であるとも考えられる。本研究では本邦でオーファンドラッグとして承認された注射用ブスルファンの小児患者における薬物動態を明らかにし、難治性小児腫瘍患者の造血細胞移植術が安全かつ効率的に実施できることを目的としている。

B. 研究方法

鹿児島大学病院小児科でブスルファンを含む移植前処置で造血細胞移植術を施行する小児患者を対象に、投与薬剤の血中モニタリングについて説明し同意が得られた患児を対象とした。投与方法は欧米での臨床試験に準じて2時間の点滴静脈とし、投与量は欧州および国内での小児臨床試験(進行中)と同じ体重あたり0.8~1.2 mgに設定した。合計16回投与するうちの第1回目と第9回目に、ブスルファン注射薬の投

与前、投与後 60 分、120 分、150 分、180 分、360 分にヘパリン化血として血液を採取し、直ちに遠心して血漿を分離後、-40℃に凍結保存した。血漿中のブスルファン濃度は一括して液体クロマトグラフ法を用いて測定した。標準物質として純度 97%のブスルファン（和光純薬工業株式会社）を使用して検量線を作成した。

将来的に注射用ブスルファンの導入によって血中濃度を安定させることができ、経口ブスルファンで問題にされた VOD 発症率が減少することが期待される。それを確認する基準データの作成を目的に、従来の経口ブスルファンを含む前処置で移植治療を実施した日本人小児患者における VOD 発症率を、日本小児血液学会造血細胞移植委員会のデータを利用して分析した。この方法による問題点は VOD の診断基準であるが、国際的に使用されてきた黄疸、肝腫大、肝の圧痛、体重増加などによる臨床診断基準を用いた。

<倫理面への配慮>

検討対象薬剤であるブスルファンについては日常の移植治療の標準薬であることから、薬剤使用の説明は通常の治療説明の場で実施し、その薬物動態をモニターすることについて、別に進行中である市販後臨床治験と同じ内容の説明をして文書による同意をえた。小児血液学会の造血細胞移植データは、学会の倫理基準にしたがって連結不可能匿名化のデータとして提供され分析した。

C. 研究結果

今回薬物動態を検討できたのは 4 例で、うち 1 例は投与後 1 時間後の血中濃度が検出できなかったため、AUC の計算対象外とした。残り 3 例のうち 2 例は移植が終了し、1 例は移植前の薬物動態確認検査として投与し測定した。3 例の投与量、投与後 60 分の血中濃度と 1 回目投与時の AUC を表 1 に示した。

年 齢	疾患名	投与量 (mg/kg)	60 分後の 血中濃度 (μ g/mL)	AUC (μ mol· min/L)
症 例 1y 1	JMML	1.2	1,092	1,004
症 例 7y 2	Medulloblastoma	1.1	3,460	2,353
症 例 16y 3	AML	0.8	1,390	1,491

AUC の解析ができなかった 1 例を含め 2 例の同種移植で生着に問題はなく、VOD を含む合併症は認めなかった。症例 2 は自家末梢血幹細胞移植例であるが、移植後 day 62 から間質性肺炎を合併し、移植後 day 135 に肺高血圧症に起因する多臓器不全で死亡した。

一方、移植データベースによる日本人小児移植患者 (n=195) の VOD 発症率は 10.6% であり、同時期の TBI 併用移植前レジメンを使用した移植患者 (n=622) の 4.7% 比較して有意に高かった (p=0.011)。生着率に差は認められなかったため、患者背景の違いはあるが経口ブスルファン投与時の問題は VOD であることが確認できた。

D. 考察

欧州の臨床試験で注射用ブスルファン投与時の目標 AUC は 900-1,500 μ mol·min/L であると報告されている。小児例での検討が少ないために、この範囲に AUC が入らなかった場合に造血細胞移植術そのものがどうなるかは定かではない。経口薬で移植したときに種々の問題で予定投与量の 1/4 しか投与できなかった症例でも移植は成功したことを経験しており、造血細胞移植術の成否は前処置だけで決まることではないことは明白である。

本研究では小児患者へのブスルファン投与が成人の基準と同様に設定されることが有効かどうかを証明したいが、年齢の異なる 3 症例で薬物動態の個人差を推測させるデータが得られた。症例 1 は JMML で造血細胞移植術が唯一の治療法であるため、はじめての積極的治療が造血細胞移植術であった。言い換えれば肝機能、心機能、肺機能に全く問題はなく、年齢か

ら推測した通りの薬剤代謝速度であったと思われる。結果として体重 16kg 未満の小児の推奨量とされている 1.2mg/kg で、至適 AUC と想定される範囲におさまり、移植片は生着し治療関連毒性も認めなかった。この時の体表面積あたりの投与量は 25.2 mg/m²であった。

症例 2 は脳腫瘍のために約 10 か月間で手術、化学療法、放射線療法を施行し、残存腫瘍根絶を目的として中等量化学療法に続いて大量化学療法をブスルファンとチオテパで行った。投与前の血液生化学検査で肝機能異常を疑わせる所見なく、全身状態も良好であった。しかし、ブスルファン(1.1 mg/kg)投与終了時の血中濃度は 3,460 μg/mL と高値で、後日解析した AUC は 2,350 μmol・min/L であった。患児は VOD を発症しなかったが、移植後 day 62 から間質性肺炎を発症した。他の肺傷害の原因が認められなかったため、間質性肺炎の発症と血中濃度および AUC の高値との因果関係はあると推測した。なお、患児は身長 116cm、体重は 16 kg と同年齢の健常児よりもはるかに小柄で痩せ型であった。Mosteller 法で計算した体表面積は 0.72m² であった。欧州の治験データによる推奨投与量は体重あたり 1.1 kg であり、1 回投与量を体表面積あたりに再計算すると 24.2 mg と国際的に経口薬で投与されている 32~35 mg/m² に比較してかなり少ない量であった。にもかかわらず、血中濃度が高くクリアランスも遅く、AUC が高くなった理由は明確でない。ここに小児の消化管からの薬剤吸収率が関与している可能性があり、本薬を体表面積あたりで投与する場合の注意点であると言えよう。

E. 結論

最高血中濃度や AUC が調節しにくい経口ブスルファンを前処置に使用した日本人小児例の約 10% に発症する VOD は、体内への投与量をより正確に計算できる注射用ブスルファンの使用で激減することが期待されている。今回の検討は限られた症例での薬物動態調査ではあるが、相対的に低用量投与になる体重から計算された投与量でも、予想外に高い血中濃度あるいは AUC になる可能性があることが示された。同時に、従来報告のように血中濃度が高く AUC が高値でも必ずしも VOD を合併するのではないことも判明した。ブスルファンの DLT は間質性肺炎であることが明記されているが、小児患者における短期大量化学療法後の薬物動態データは少なく、症例数を拡大し投

与年齢や対象疾患あるいは移植までの化学療法歴などによる詳細な検討が必要である。ただ、造血細胞移植術の成否はブスルファンだけで決まるのではなく、多様な因子が複雑にかかわるため、結果の解析は難しいことが多い。

現時点で薬物動態の個人差を調整しブスルファン投与の安全性と有効性を担保するには、16 回の多分割投与であることを利用し、初回投与時の血中濃度の推移と AUC を確認し、その結果によって後半の投与量を調節することが必要だと思われる。しかし、現行のブスルファン血中濃度測定は高速液体クロマトグラフィーを使う方法しかなく、実際の臨床現場で臨機応変に血中濃度を測定することが困難である。この点では ELISA 法など各施設の検査室で簡便に実施できる検査キットの開発が望まれる。別の解決策としては、移植前処置に使用する前にテスト投与後の薬物動態解析を行う方法がある。それを実際に行ったのが症例 3 であるが、結果によって調節する方法が確立されていないのでどの程度の減量を実施すべきか、成人量よりも少量の投与で効果が得られるのか、何も判明しておらず基準を作成する臨床研究が必要である。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

『 造血幹細胞移植臨床試験システムの確立と検証、移植データの統計解析 』

分担研究者 山口 拓洋 東京大学医学部附属病院/臨床試験データ管理学 客員准教授

研究要旨

がん臨床第 II 相試験の方法論、特にランダム化、ベイズ流のアプローチについて、概観した。ヒストリカルコホートとの（暗の）比較を前提とした単群での試験成績結果を解釈する上での限界、臨床現場である程度認知されている治療法どうしの比較を行う場合、などにランダム化試験を実施することは極めて有用と思われる。また、単群試験において多段階で意志決定を行う際のデシジョンルールの決定や、複数群試験において試験途中で特定の群への被験者の登録を中止する判定基準の構成などにおいて、ベイズ流の柔軟なアプローチを適用することも魅力的であると考えられる。ランダム化とベイズ流のアプローチを組み合わせることで、特に研究者主導の臨床試験デザインが柔軟に構築でき、その後の第 III 相試験を見据えたより効率的な研究デザインを考えることが可能となる。医師にも直感的でわかりやすいアプローチである。開発計画をより効率的に実施するうえで、今後強力な武器となり得ると思われる。

A. 研究目的

近年、特に血液がんの臨床研究に関わっている医学統計家から、第 II 相試験にランダム化、ベイズ流のアプローチを適用することの提案がなされている。前者については、その後に実施される第 III 相試験において標準治療と比較する群を選択するために Simon が提案したランダム化 II 相試験が有名である。一方、後者については、大規模な第 III 相試験の中間解析における Futility の検討などに考え方が応用されている。今回は、第 II 相試験の方法論について、主として先行文献からランダム化、ベイズ流のアプローチを適用することの利点などについて整理することを目的とした。

B. 研究方法

主として文献にもとづいて、がん臨床第 II 相試験の方法論、特にランダム化、ベイズ流のアプローチに関する理論研究、実例への応用などの情報を収集、整理、レビューした。

<倫理面への配慮>

該当事項なし

C. 研究結果、D. 考察

主要な論点については、Estey and Thall (2003) によくまとめられているので、そちらも参照されたい。

ランダム化を行うことの一歩の目的は比較した治療法間の比較可能性の担保である。これまでの抗がん剤の臨床試験においては、単群での試験がほとんどであった。従って、その成績の評価は既存の試験結果との比較（ヒストリカルコントロール）を通して行われ、その結果、本当は効果に乏しい治療法が更なる開発フェーズに進み、結果として第 III 相試験で芳しい結果が得られない経験も多々見られた。このような事態を避けるために、複数の治療群にランダムに患者に割り付け比較を行うランダム化 II 相試験は有用と思われる。その際にどのような治療群を設けるかについてはもちろん議論が必要であり治療効果に関する不確定要素が大きい治療法などを含めざるを得ない状況もあると思われるが、そのような場合でも、事前情報を組み合わせて、試験途中で効果が見込められない治療群を早期に中止するなどのベイズ流のアプローチを組み合わせることなどは有用であろうし、また、比較する治療法が存在しないような状況においては該当試験が実施される前までの成績を事前情報として活用することなどが考え

られる。加えて、第 II 相試験のセッティングとは限らないが、大規模な比較試験においてその有効性が検証されていないものの、実施医療として現場でこれまでかなり使われてきている治療法どうしを比較する場合において、これを選択問題と考えてランダム化試験を行うことは有用であると筆者は考えている。

ベイズ流のアプローチについては、これまでに得られている事前情報をもとにデータが観察されるごとに得られる関心のあるパラメータ（有効性、安全性...）の事後分布にもとづいて意志決定が行えることがかなりの魅力である。特にデータが限られている開発の早期の相において、また、試験の被験者を数多く集められない移植領域の臨床試験などにおいて、より効力を発揮すると思われる。複数の治療レジメン、用量からの特定の群を選択する際の有効無効の意志決定、エンドポイントが 1 つに限定できない場合に複数のエンドポイントを考慮可能な点、また、それ以降の相での適切なエンドポイントの選択など、かなり柔軟なデザインに適用可能である。

これらのデザインを考慮する際の課題は（その柔軟性が計画段階での検討を複雑にせざるを得なくなるのだが）、サンプルサイズ的设计、意志決定の方法、多重性の問題などである。例えば複数群から優れた治療法を選択する場合などは、従来の 1 段階デザイン、2 段階デザインと比して、ベイズ流の判定基準にもとづく結果の判断を行うデザインの効率がよいことは理論的にも示されているが、計画段階でいくつかのシナリオを考慮したシミュレーションなどを実施する必要がある。この場合に（検定の、あるいは、意志決定の、と言った方がいいかもしれないが）多重性が本当に問題にならないかについては、明瞭な議論はない。それから、プロトコルにあらかじめある程度の意志決定の規準を示しておく必要もあろう。これまでのいわゆる頻度論的なアプローチと比して、これらのベイズ流のアプローチではそもそもの哲学が異なることから、その適用には慎重にならざるを得ないと主張される場合もある。例えば、SWOG などの研究者はベイズ流のアプローチを好まない。ベイズ流のアプローチでは、効果がありそうな（かつ、安全性が担保される）治療法を早く選択していくので、頻度論の立場からの検定で言うところの擬陽性をまずは抑えることの重視でなく、偽陰性を避ける傾向をもつ。その適用は、柔軟である

ことをどこまでポジティブに考えるか、実際に研究を行う人間の判断となろう。

E. 結論

第 II 相試験において、ランダム化とベイズ流のアプローチを組み合わせることで、特に研究者主導の臨床試験デザインが柔軟に構築でき、その後の第 III 相試験を見据えたより効率的な研究デザインを考えることが可能となる。実例を踏まえた今後の更なる検討が必要である。

F. 健康危機情報

該当事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

＜ 研究成果（論文発表）の刊行に関する一覧 ＞

著者名（研究者にアサイン）	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Saito AM, Kami M, Mori S , Kanda Y, Suzuki R, Mineishi S, Takami A, Taniguchi S, Takemoto Y, Hara M, Yamaguchi M, Hino M, Yoshida T, Kim SW, Hori A, Ohashi Y, Takaue Y.	Prospective phase II trial to evaluate the complications and kinetics of chimerism induction following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with fludarabine and busulfan.	Am J Hematol	82	873-880	2007
Ozawa S, Nakaseko C, Nishimura M, Maruta A, Cho R, Ohwada C, Sakamaki H, Sao H, Mori S , Okamoto S, Miyamura K, Kato S, Kawase T, Morishima Y, Kodera Y.	Chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation from an unrelated donor: incidence, risk factors and association with relapse. A report from the Japan Marrow Donor Program.	Br J Haematol	137	142-151	2007
Onishi Y, Mori S , Kusumoto S, Sugimoto K, Akahane D, Morita-Hoshi Y, Kim SW, Fukuda T, Heike Y, Tanosaki R , Tobinai K, Takaue Y.	Unrelated-donor bone marrow transplantation with a conditioning regimen including fludarabine, busulfan, and 4 Gy total body irradiation.	Int J Hematol	85	256-263	2007
Maruyama D, Fukuda T, Kato R, Yamasaki S, Usui E, Morita-Hoshi Y, Kim SW, Mori S , Heike Y, Makimoto A, Tajima K, Tanosaki R , Tobinai K, Takaue Y.	Comparable antileukemia/lymphoma effects in nonremission patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation with a conventional cytoreductive or reduced-intensity regimen.	Biol Blood Marrow Transplant	13	932-941	2007
Kusumoto S, Mori S , Nosaka K, Morita-Hoshi Y, Onishi Y, Kim SW, Watanabe T, Heike Y, Tanosaki R, Takaue Y, Tobinai K.	T-cell large granular lymphocyte leukemia of donor origin after cord blood transplantation.	Clin Lymphoma Myeloma	7	475-479.	2007
Fuji S, Kim SW, Mori S , Fukuda T, Kamiya S, Yamasaki S, Morita-Hoshi Y, Ohara-Waki F, Honda O, Kuwahara S, Tanosaki R, Heike Y, Tobinai K, Takaue Y	Hyperglycemia during the neutropenic period is associated with a poor outcome in patients undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Transplantation	84	814-820	2007
Morita-Hoshi Y, Heike Y, Kawakami M, Sugita T, Miura O, Kim SW, Mori S , Fukuda T, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y.	Functional analysis of cytomegalovirus-specific T lymphocytes compared to tetramer assay in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation.	Bone Marrow Transplant		in press	2008

著者名 (研究者にア underline)	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishikawa F, Yoshida S, Saito Y, Hijikata A, Kitamura H, Tanaka S, Nakamura R, Tanaka T, Tomiyama H, Saito N, Fukata M, Miyamoto T, Lyons B, Oshima K, <u>Uchida N</u> , Taniguchi S, Ohara O, Akashi K, Harada M, Shultz LD.	Chemotherapy-resistant human AML stem cells home to and engraft within the bone-marrow endosteal region.	Nat Biotechnol	25	1315-1321	2007
Miyakoshi S, Kami M, Tanimoto T, <u>Yamaguchi T</u> , Narimatsu H, Kusumi E, Matsumura T, Takagi S, Kato D, Kishi Y, Murashige N, Yuji K, <u>Uchida N</u> , Masuoka K, Wake A, Taniguchi S.	Tacrolimus as prophylaxis for acute graft-versus-host disease in reduced intensity cord blood transplantation for adult patients with advanced hematologic diseases.	Transplantation	84	316-322	2007
Miyakoshi S, Kusumi E, Matsumura T, Hori A, Murashige N, Hamaki T, Yuji K, <u>Uchida N</u> , Masuoka K, Wake A, Kanda Y, Kami M, Tanaka Y, Taniguchi S.	Invasive fungal infection following reduced-intensity cord blood transplantation for adult patients with hematologic diseases.	Biol Blood Marrow Transplant	13	771-777	2007
Narimatsu H, Kami M, Miyakoshi S, Yuji K, Matsumura T, <u>Uchida N</u> , Masuoka K, Wake A, Hamaki T, Yamashita S, Yoneyama A, Taniguchi S.	Value of pretransplant screening for colonization of Pseudomonas aeruginosa in reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients.	Ann Hematol	86	449-451	2007
<u>Uchida N</u> , Wake A, Takagi S, Yamamoto H, Kato D, Matsuhashi Y, Matsumura T, Seo S, Matsuno N, Masuoka K, Kusumi E, Yuji K, Miyakoshi S, Matsuzaki M, Yoneyama A, Taniguchi S.	Umbilical cord blood transplantation after reduced-intensity conditioning for elderly patients with hematologic diseases.	Biol Blood Marrow Transplant		in press	2008
Okumura H, Ohtake S, Ontachi Y, Ozaki J, Shimadoi S, Waseda Y, Kondo Y, Yamazaki H, Takami A, Yasui M, Date H, <u>Nakao S</u> .	Living-donor lobar lung transplantation for broncho-bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: does bronchiolitis obliterans recur in transplanted lungs?	Int J Hematol	86	369-373	2007
Okumura H, Yamaguchi M, Kotani T, Sugimori N, Sugimori C, Ozaki J, Kondo Y, Yamazaki H, Chuhjo T, Takami A, Ueda M, Ohtake S, <u>Nakao S</u> .	Graft rejection and hyperacute graft-versus-host disease in stem cell transplantation from non-inherited maternal-antigen-complementary HLA-mismatched siblings.	Eur J Haematol	78	157-160	2007

著者名 (研究者にアソダライ)	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takami A, Mochizuki K, Ito S, Sugimori C, Yamashita T, Asakura H, Okumura H, <u>Nakao S.</u>	Safety and efficacy of foscarnet for preemptive therapy against cytomegalovirus reactivation after unrelated cord blood transplantation.	Transplant Proc	39	237-239	2007
Takamatsu Y, Sasaki N, Eto T, <u>Nagafuji K.</u> Abe Y, Choi I, Ogata K, Hara S, Suzumiya J, Tamura K.	Individual dose adjustment of oral busulfan using a test dose in hematopoietic stem cell transplantation.	International Journal of Hematology	86	261-268	2007
Ninomiya I, Nakashima H, Gondo H, Eto T, Seo M, Saijyo K, Matsuura T, <u>Nagafuji K.</u> Yao T, Harada M.	Local cytomegalovirus infection in patients with diarrhea following allogeneic stem cell transplantation.	Fukuoka Igaku Zasshi - Fukuoka Acta Medica.	94	114-123	2007
<u>Nagafuji K.</u> Nonami A, Kumano T, Kikushige Y, Yoshimoto G, Takenaka K, Shimoda K, Ohga S, Yasukawa M, Horiuchi H, Ishii E, Harada M.	Perforin gene mutations in adult-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis.	Haematologica	92	978-981	2007
Mori Y, Yoshimoto G, Kumano T, Miyamoto T, Iino T, Takenaka K, Iwasaki H, Harada N, Kinukawa N, <u>Nagafuji K.</u> Teshima T, Shimoda K, Akashi K, Harada M.	Distinctive expression of myelomonocytic markers and down-regulation of CD34 in acute myelogenous leukaemia with FLT3 tandem duplication and nucleophosmin mutation.	Eur J Haematol	79	17-24	2007
Kikushige Y, Takase K, Sata K, Aoki K, Numata A, Miyamoto T, Fukuda T, Gondo H, Harada M, <u>Nagafuji K.</u>	Repeated relapses of acute myelogenous leukemia in the isolated extramedullary sites following allogeneic bone marrow transplantations.	Intern Med	46	1011-1014.	2007
Kamezaki K, Kikushige Y, Numata A, Miyamoto T, Takase K, Henzan H, Aoki K, Kato K, Nonami A, Kamimura T, Arima F, Takenaka K, Harada N, Fukuda T, Hayashi S, Ohno Y, Eto T, Harada M, <u>Nagafuji K.</u>	Rituximab does not compromise the mobilization and engraftment of autologous peripheral blood stem cells in diffuse-large B-cell lymphoma.	Bone Marrow Transplantation	39	523-527	2007
Kunisaki Y, Takase K, Miyamoto T, Fukata M, Nonami A, Kamezaki K, Kaji Y, Gondo H, Harada M, <u>Nagafuji K.</u>	Marked improvement of cardiac function early after non-myeloablative BMT in a heavily transfused patient with severe aplastic anemia and heart failure.	Bone Marrow Transplant.		in press	2008

著者名 (研究者にアンダーライン)	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takahashi S, Ooi J, Tomonari A, Konuma T, Tsukada N, Oiwa-Monna M, Fukuno K, Uchiyama M, Takasugi K, Iseki T, Tojo A, <u>Yamaguchi T</u> , Asano S.	Comparative single-institute analysis of cord blood transplantation from unrelated donors with bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation from related donors in adult patients with hematological malignancies after myeloablative conditioning regimen.	Blood	109	1322-1330	2007
Tomonari A, Takahashi S, Ooi J, Tsukada N, Konuma T, Kato S, Kasahara S, Iseki T, <u>Yamaguchi T</u> , Tojo A, Asano S.	Impact of cytomegalovirus serostatus on outcome of unrelated cord blood transplantation for adults: a single-institute experience in Japan.	European Journal of Haematology	80	251-257	2007

< 学会発表 (国内・海外) に関する一覧 >

演者 (研究者にアンダーライン)	演 題 名	学会・シポジウム名等	発表年
<u>森 慎一郎</u> 他 11 名	JMDP を介した非血縁者間ドナーリンパ球輸注の治療成績	第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会 (横浜・10 月)	2007
<u>田野崎隆二</u> 他 10 名	高齢者ミニ移植における経口シクロスポリン (ネオーラル®) の至適開始投与量に関する前方視的検討	第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会 (横浜・10 月)	2007
<u>内田直之</u> 他 12 名	臍帯血ミニ移植におけるタクロリムスとミコフェノール酸を用いた GVHD 予防	第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会 (横浜・10 月)	2007
和気 敦、 <u>内田直之</u> 他 12 名	臍帯血移植後早期の肺合併症における胸水貯留の意義	第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会 (横浜・10 月)	2007
瀬尾幸子、 <u>内田直之</u> 他 8 名	成人臍帯血移植における慢性 GVHD の後方視的解析～非血縁者間骨髄移植後の慢性 GVHD との比較も含めて～	第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会 (横浜・10 月)	2007
<u>内田直之</u> 他 13 名	高齢者造血器疾患に対する幹細胞源間 (臍帯血、非血縁骨髄、血縁末梢血) のミニ移植成績の比較：虎の門病院単施設での検討	第 30 回日本造血幹細胞移植学会 (大阪・2 月)	2008

演者 (研究者にアサイン)	演 題 名	学会・シポジウム名等	発表年
増岡和宏、 <u>内田直之</u> 他 11 名	当院における成人骨髄性白血病 / 骨髄異形成症候群 (AML/MDS) に対する非血縁者間骨髄移植 (UBMT) と非血縁者間臍帯血移植 (UCBT) の後方視的解析	第 30 回日本造血幹細胞移植学会 (大阪・2 月)	2008
松野直史、 <u>内田直之</u> 他 12 名	タクロリムス単剤での GVHD 予防を用いた移植後早期免疫反応の臨床像	第 30 回日本造血幹細胞移植学会 (大阪・2 月)	2008
山本久史、 <u>内田直之</u> 他 11 名	臍帯血ミニ移植後生着前にリンパ球増加を呈した 11 例の特徴	第 30 回日本造血幹細胞移植学会 (大阪・2 月)	2008
Ishiwata K, <u>Uchida N</u> , Yamamoto H, Takagi S, Kato D, Seo S, Matsuno N, Masuoka K, Wake A, Miyakoshi S, Yoneyama A, Taniguchi S.	Incidence of adenovirus and BK virus reactivation and diseases following reduced-intensity cord blood transplantation for adult patients.	The 49th American Society of Hematology Annual Meeting. Dec 8-11, Atlanta, USA.	2007
Masuoka K, Miyakoshi S, Ishiwata K, Tsuji M, Takagi S, Yamamoto H, Kato D, Matsubashi Y, Seo S, Matsuno N, <u>Uchida N</u> , Wake A, Yoneyama A, Taniguchi S.	Comparison of outcomes of bone marrow and umbilical cord blood transplants from unrelated donors in adult patients with acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome.	The 49th American Society of Hematology Annual Meeting. Dec 8-11, Atlanta, USA.	2007
<u>Uchida N</u> , Wake A, Masuoka K, Ishiwata K, Tsuji M, Yamamoto H, Takagi S, Kato D, Seo S, Matsuno N, Miyakoshi S, Yoneyama A, Taniguchi S.	Comparative single-institute analysis of cord blood transplantation from unrelated donors with unrelated bone marrow or related peripheral blood stem-cell transplants in elderly patients with hematologic diseases after reduced intensity-conditioning regimen.	The 49th American Society of Hematology Annual Meeting. Dec 8-11, Atlanta, USA.	2007
Kondo Y, Ohata K, <u>Nakao S</u> .	Circulating Leukemic Myeloid Dendritic Cells from Patient with Leukemia Elicit CDK2-Specific CTLs from Allogeneic HLA-A24+ Naive CD8+ T Cells. BLOOD:110 (11), 948a,	The 49th American Society of Hematology Annual Meeting. Dec 8-11, Atlanta, USA.	2007
Lu X, Kondo Y, Takamatsu H, Yamazaki H, Qi Z, Ohata K, Espinoza L, Akasuka Y, <u>Nakao S</u> .	CD16+CD56- NK Cells in the Peripheral Blood of Cord Blood Transplant Recipients: A Unique Subset of Immature NK Cells Possibly Associated with Graft-Versus-Leukemia Effect. BLOOD:110 (11), 325a,	The 49th American Society of Hematology Annual Meeting. Dec 8-11, Atlanta, USA.	2007

演者 (研究者にア underline>ライン)	演 題 名	学会・シポジウム名等	発表年
宇田川涼子、 <u>山本弘史</u> 他9名	造血幹細胞移植後の急性GVHD 予防におけるタクロリムスの至適血中濃度の検討	第30回日本造血幹細胞移植学会 (大阪・2月)	2008
櫻井千裕、 <u>山下卓也</u> 他10名	経口 busulfan と cyclophosphamide を用いた同種造血幹細胞移植の臨床成績	第30回日本造血幹細胞移植学会 (大阪・2月)	2008
菊池 拓、 <u>山下卓也</u> 他9名	移植前治療における静注 Busulfan と経口 Busulfan の短期的有害事象についての後方視的検討	第30回日本造血幹細胞移植学会 (大阪・2月)	2008
岡本康裕、 <u>河野嘉文</u> 他6名	地方施設における再生不良性貧血に対する同種骨髄移植の後方視的検討	第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会 (横浜・10月)	2007
岡本康裕、 <u>河野嘉文</u> 他7名	造血幹細胞移植の医師チーム制による管理	第30回日本造血幹細胞移植学会 (大阪・2月)	2008
Takahashi S, <u>Yamaguchi T</u> , Ooi J, Tomonari A, Tsukada N, Konuma T, Nagamura T, Kato S, Kawase T, Morishima Y, Asano S.	The Comparative Analysis of Bone Marrow Transplantation and Cord Blood Transplantation from Unrelated Donors in Patients with Myelodysplastic Syndrome in Japan.	Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov; 110: 2012.	2007
Konuma T, Takahashi S, Ooi J, Tomonari A, Tsukada N, Kato S, Oiwa-Monna M, Uchimaru K, Tojo A, <u>Yamaguchi T</u> , Asano S.	Unrelated Cord Blood Transplantation Using Myeloablative Regimen for Acute Leukemia Patients Aged between 50 and 55 Years: Single Institutional Retrospective Comparison with Patients Less Than 50 Years of Age.	Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov; 110: 2013.	2007
Takita M, Yuji K, <u>Yamaguchi T</u> , Matsumura T, Kami M, Sakamaki H, Kouzai Y, Okada M, Osugi Y, Kobayashi R, Inoue M, Takahashi S, Murata M, Kai S, Kato K, Nagamura T, Taniguchi S, Kato S.	Unrelated Cord Blood Transplantation for Malignant Lymphoma: A Retrospective Study from the Japan Cord Blood Bank Network (JCBNW).	Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov; 110: 2026.	2007
Miyakoshi S, <u>Yamaguchi T</u> , Kami M, Matsumura T, Yuji K, Narimatsu H, Kusumi E, Sakamaki H, Kouzai Y, Okada M, Osugi Y, Kobayashi R, Inoue M, Takahashi S, Murata M, Kai S, Kato K, Nagamura T, Taniguchi S, Kato S.	Acute Graft-Versus-Host Disease Following Umbilical Cord Blood Transplantation: Retrospective Survey Involving 2015 Japanese Patients.	Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov; 110: 1070.	2007

Prospective phase II trial to evaluate the complications and kinetics of chimerism induction following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with fludarabine and busulfan

Akiko M. Saito,^{1,2*} Masahiro Kami,³ Shin-Ichiro Mori,⁴ Yoshinobu Kanda,⁵ Ritsuro Suzuki,⁶ Shin Mineishi,⁷ Akiyoshi Takami,⁸ Shuichi Taniguchi,⁹ Yoshinobu Takemoto,¹⁰ Masamichi Hara,¹¹ Masaki Yamaguchi,¹² Masayuki Hino,¹³ Takashi Yoshida,¹⁴ Sung-Won Kim,⁴ Akiko Hori,⁴ Yasuo Ohashi,² and Yoichi Takaue⁴

¹ Department of Hematology and Oncology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

² Department of Biostatistics/Epidemiology and Preventive Health Sciences, School of Health Sciences and Nursing, University of Tokyo, Tokyo, Japan

³ Division of Exploratory Research, Institution of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

⁴ Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

⁵ Department of Cell Therapy and Transplantation Medicine, University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

⁶ Department of HSCT Data Management, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan

⁷ Division of Hematology/Oncology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan

⁸ Department of Cellular Transplantation Biology, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Ishikawa, Japan

⁹ Department of Hematology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

¹⁰ Medical Corporation Kouryokai CPC Clinic, Kagoshima, Japan

¹¹ Division of Hematology, Ehime Prefectural Central Hospital, Ehime, Japan

¹² Department of Hematology and Immunology, Ishikawa Prefectural Central Hospital, Ishikawa, Japan

¹³ Department of Clinical Hematology and Clinical Diagnostics, Graduate School of Medicine, Osaka City University, Osaka, Japan

¹⁴ Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital, Toyama, Japan

This prospective trial assessed the safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a HLA-matched donor with a reduced-intensity regimen (RIST) consisting of iv fludarabine 30 mg/m² for 6 days and oral busulfan 4 mg/kg/day for 2 days in patients older than 50 years with hematological malignancies. Cyclosporine alone or cyclosporine with short-term methotrexate was randomized for graft-versus-host disease prophylaxis. After 30 patients had been enrolled, an interim analysis was performed, and this report focuses on a precise evaluation of the toxicity profile and chimerism kinetics. Sustained engraftment in all patients, no severe regimen-related toxicity (RRT) within 20 days, and no transplant-related mortality through Day 100 were observed. T-cell (CD3+) full-donor (over 90%) chimerism was observed in 22 of the 30 patients, while the remaining eight had mixed-donor chimerism over 77% on Day 90. Thereafter, five subsequently converted to full-donor chimerism without donor lymphocyte infusion by day 120 ($n = 4$) or Day 180 ($n = 1$). Two showed persistent mixed chimerism without relapse through Day 180. Grade III–IV acute graft-versus-host disease and extensive chronic graft-versus-host disease occurred in 10% and 73%, respectively. With a median follow-up of 1.5 years, overall survival and disease-free survival at 1 year was 83% and 62%, respectively. Seven patients hematologically relapsed overall, and five of them had myelodysplastic syndrome with poor prognostic factors. In older patients, RIST with fludarabine and busulfan was associated with acceptable toxicities and a satisfactory antileukemia effect, regardless of the early chimerism status. *Am. J. Hematol.* 00:000–000, 2007. © 2007 Wiley-Liss, Inc.

Introduction

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a potentially curative treatment of choice for hematological malignancies. However, many centers limit HSCT to younger patients because of the threat of a higher risk of treatment-related toxicities including graft-versus-host disease (GvHD), nonrelapse mortality, and lower disease-free survival (DFS) in the older population, although the median age of onset of chronic myeloid leukemia (CML) is in the sixth decade of life, and the peak incidence of acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndrome (MDS) is in the seventh decade. To overcome this obstacle, allogeneic HSCT with a reduced-intensity (RIST) or nonmyeloablative conditioning regimen has recently been explored for patients who are ineligible to receive conventional myeloablative HSCT (CIST) due to age limits or comorbidities. Many studies suggested that RIST is a reasonable option for older patients or

patients with comorbidities with acceptable treatment-related complications or morbidity, while preserving adequate anti-tumor effects [1–12]. However, these studies mostly pursued different variables including disease types, stages [1,4–6,8,12], donor type [1,2,5,10], graft source [1,2], conditioning regimens [4,5,7,9], and/or GvHD prophylaxis [1,4,9]. This

Contract grant sponsor: Health and Labour Sciences Research Grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare.

*Correspondence to: Akiko M. Saito, MD, PhD, Dana-Farber Cancer Institute, 44 Binney Street, SM 275 Boston, MA 02115.

E-mail: akiko_saito@dfci.harvard.edu

Received for publication 11 January 2007; Revised 5 March 2007; Accepted 30 March 2007

Am. J. Hematol. 00:000–000, 2007.

Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

DOI: 10.1002/ajh.20977