

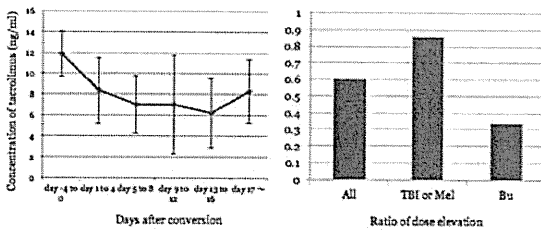
薬物動態

- 血中トラフ値が安定した時期に、薬物動態試験を実施する。
- 経口投与時（朝）から0, 1, 2, 3, 6, 12, 24時間後のポイントで採血し 血中濃度を測定する。経口投与は原則として食事の1時間後（午前9時）に行う。
- 採血した血液はマイナス20℃以下で保存する。

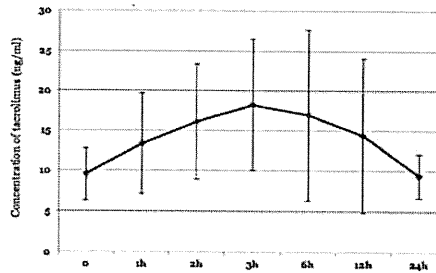
患者背景

Case	年齢	性別	診断	病期	移植Source	前処置
1	57	M	AML	CR2	HLA適合非血縁	Flu/Bu16
2	65	M	MDS	overt	親帯血	Flu/Mel/TBI2
3	42	M	AML	CR1	HLA適合非血縁	Flu/Bu16
4	23	F	PTCL	PD	HLA不適合非血縁	ETOP/CY/TBI
5	42	M	AML	nonCR	親帯血	Flu/Bu8/TBI10
6	33	M	MDS	RAEB-1	HLA不適合非血縁	CY/TBI12
7	45	M	ALL	CR1	HLA不適合非血縁	ETOP/CY/TBI
8	38	F	AML	CR2	HLA不適合非血縁	CY/TBI12
9	63	M	AML	CR2	HLA適合非血縁	Flu/Mel
10	57	F	AML	CR1	HLA適合非血縁	Flu/Bu16

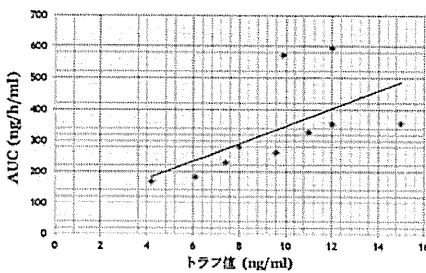
グラセプター変更後のトラフ値 (プログラフx4 dose)



グラセプターの薬物動態



トラフ値とAUC



グラセプターの薬物動態

	C _{max}	t _{1/2}	AUC
Trough ≥ 7.5ng/ml			
Median	26	17.5	352
Maximum	45	36	595.5
minimum	18	10.7	262.4
Trough < 7.5ng/ml			
Median	10	29.9	184.4
Maximum	18	39.5	230.2
minimum	9.1	10.7	170.2

移植後の結果

Case	年齢	性別	診断	病期	急性GVHD	再発	Outcome
1	57	M	AML	CR2	なし	なし	生存
2	65	M	MDS	overt	なし	なし	生存
3	42	M	AML	CR1	なし	なし	死亡
4	29	F	PTCL	PD	なし	なし	生存
5	42	M	AML	nonCR	Grade 1	なし	生存
6	39	M	MDS	RAEB-1	Grade 1	なし	生存
7	45	M	ALL	CR1	なし	なし	生存
8	38	F	AML	CR2	Grade 1	なし	生存
9	63	M	AML	CR2	Grade 2	なし	生存
10	57	F	AML	CR1	なし	あり	生存

腎機能障害・肝機能障害

	N (%)
Peak serum creatine > 2mg/dl	0 (0)
Peak serum creatine > 1.5mg/dl	1 (10)
Peak serum AST > 100 IU/l	1 (10)
Peak serum ALT > 100 IU/l	2 (20)
Peak T-bil > 1.5mg/dl	2 (20)

考察 (1)

- AUCはトラフ値に相関し、7.5 ng/ml以上のトラフ値でAUCが240 (ng h/ml)以上得られた。
- HLA適合非血縁者間移植4人、HLA不適合非血縁者移植4人、臍帯血移植2人であったが、Grade 3以上のaGVHDは認めなかった。
- 副作用は軽度で臨床的に管理可能であったが、1人がCrの上昇のため グラセプターの減量を必要とした。

考察 (2)

- 1人がグラセプターへ切替えた直後に、grade 2 (skin stage3)のGVHDを発症した。
- 臓器移植でプログラフからグラセプターに切り替えると、血中濃度が有意に低下する可能性が指摘されている。
(*transplantation 2011; 91: 566-9*)
- TBIやMelを含む前処置を行った場合、グラセプターに切り替えた後7人中6人(86%)にグラセプターの増量を必要とした。粘膜障害もグラセプターの吸収に影響を与えている可能性が考えられた。
- 食直後から1.5時間に服用すると空腹時と比べAUCが有意に低下することより グラセプターの服用時間も検討する必要がある。

結論

- グラセプターは点滴製剤から切替える時、血中濃度が低下する可能性があるため、点滴製剤の4倍量以上の量から開始し、トラフ値は7.5 ng/ml以上を目標に投与量を調節する。

新規研究の提案

タクロリムス1日1回投与製剤を用いたGVHD予防とRegulatory T cellの構築

背景

- タクロリムス1日1回経口製剤は、トラフ値が7.5ng/ml以上で十分なAUCが得られ、造血幹細胞移植においても、従来の1日2回製剤に劣らない有効性と安全性が得られる可能性がある。
- 点滴製剤から切り替える時血中濃度を下げる可能性があるため、適切な切り替え方法を検討する必要がある。
- 現在calcineurin inhibitorの減量は、GVHDの臨床症状を観察しながら行うのが一般的で、GVHDに特異的なbiomarkerがあれば、より安全に減量を開始することが期待できる。
- Regulatory T cell (Treg)はconventional T cell (Tcon)の機能を抑制する作用があり、造血幹細胞移植後Tregの回復が遅延すると慢性GVHDの発症率が高くなるとの報告がある。

目的

- タクロリムス1日1回投与製剤のGVHD予防効果を前向きに検討する。
- 同種移植後リンパ球(CD4, CD8, Treg, Tcon)の推移を解析し、患者やドナーの年齢、基礎疾患、移植前処置、急性GVHD、タクロリムスがリンパ球の回復に与える影響を検討する。
- TregがGVHDのbiomarkerになり得るか検討する。

対象患者

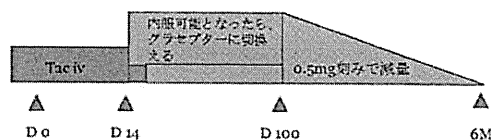
- 同意取得時の年齢が16歳以上65歳以下
- HLA遺伝学的適合同胞間移植以外の同種造血幹細胞移植患者
- 疾患として、急性骨髄性白血病 急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病 慢性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫を有する患者
- ECOGの基準でperformance status (PS) 0-2
- 主要臓器機能が十分保持されている

Regulatory T cells (Treg)

- Treg細胞はCD4⁺, CD25⁺で、転写因子であるFoxp3⁺を有する。胸腺で排除されなかった自己免疫細胞の増殖と分化を抑制する

Natural Treg (胸腺)
Induced Treg (TGF-β存在下でCD4細胞から分化)

タクロリムス1日1回投与製剤を用いたGVHD予防



- 1) 主要評価項目：移植後100日時点でのグレードII-IV急性GVHD発症率
- 2) 副次評価項目：臓器別慢性GVHD発症率、1年の時点での生存率、再発率

T cellの検討 (案)

移植後1.5M, 3M, 6M, 9M, 12M, 18Mに測定

- CD3, CD19, CD4, CD8陽性細胞
- IgG, IgA, IgM
- Treg細胞
CD4⁺CD25^{med-hi}CD127^{lo}
CD45RA or CD45RO (naïve, activated/memory)
- Tcon細胞
CD4⁺CD25^{neg-lo}CD127^{med-hi}
CD45RA or CD45RO (naïve, activated/memory)

○対象
 55～70歳のAML、MDS

○治療計画(移植前治療)

Day		-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
リン酸フルダリン	30mg/m ² /day								
静注ブスルファン	3.2mg/kg/day								
全身照射線量									

(非血球 血球不一致は2Gyを推奨、誤差は4Gy)
 照射部位 末梢血幹細胞 脾臓血球

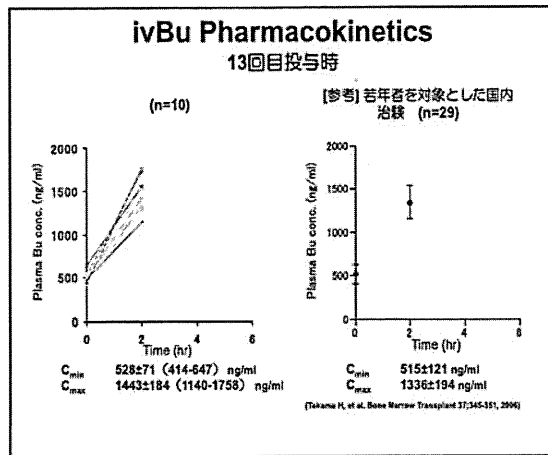
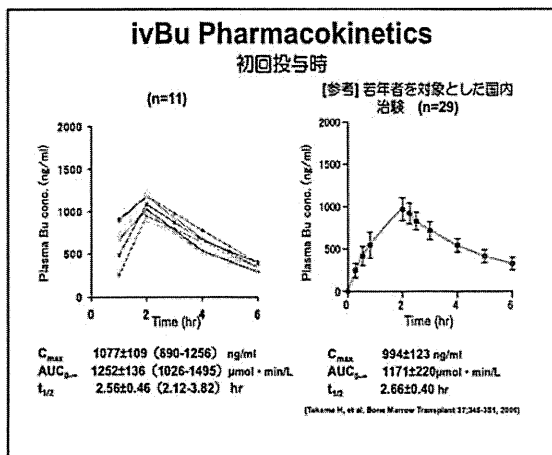
前治療薬投与量の計算時の使用体重について
 1. 実体重 < 標準体重 (IBW) の場合は実体重を使用
 2. 実体重 > 標準体重 (IBW) の場合は、以下のように求められた補正体重を使用
 男性の標準体重 (kg) = 50 + 0.91 (身長 - 152)
 女性の標準体重 (kg) = 45 + 0.91 (身長 - 152)
 補正体重 (kg) = IBW + 0.25 (実体重 - IBW)

JSCT FB09

FB BuTDM登録施設

虎の門病院	血液内科	7症例
九州大学病院	血液・腫瘍内科	3症例
熊本医療センター	血液内科	2症例
松山赤十字病院	内科	2症例
札幌医科大学	第四内科	1症例
徳島赤十字病院	血液科	1症例
国立国際医療センター戸山病院	血液内科	1症例
徳島大学病院	血液内科	1症例
合計		18症例

検体処理方法・採血ポイントに問題があった症例を除く
 →初回投与時の11例、13回目投与時の10例を適格例として解析



結果
 有害事象
 (n=11, ~day 30)

Grade III	
口内炎:	7
悪心・嘔吐・食欲不振:	7
総ビリルビン上昇:	2
FN	1

MTX有 2 / 4
 無 5 / 7

TBI有 7 / 9
 無 0 / 2

結果

- 55～68歳の高齢患者において、静注ブスルファンの初回・13回目投与時の薬物動態パラメーターは、若年者と比べてほぼ同等であった。
- Day 30までにgrade IIIの口内炎の出現頻度が高かった。MTXを使用していない例でも高頻度であった。
- 総ビリルビン上昇を2名に認めた。SOSの発症は見られなかった。

結語

- 高齢患者さんでのivBuの体内薬物動態は、若年者のそれとほぼ同等であり、安全に投与できることが示され、TDMをルーチンで実施する必要性は今のところ乏しいと考えられる。

JSCT FB09 (APBMT 2011, Sydney)

Patient Characteristics (n = 38)

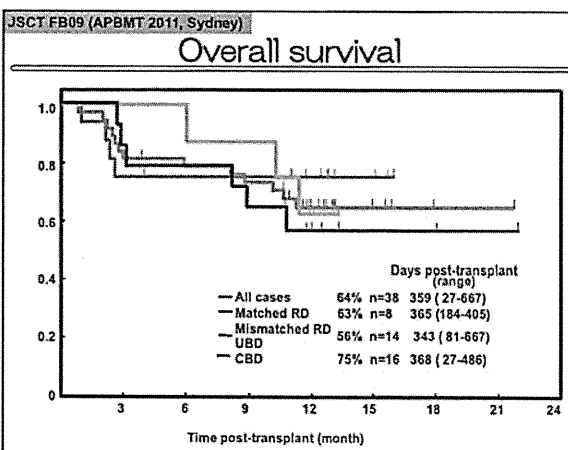
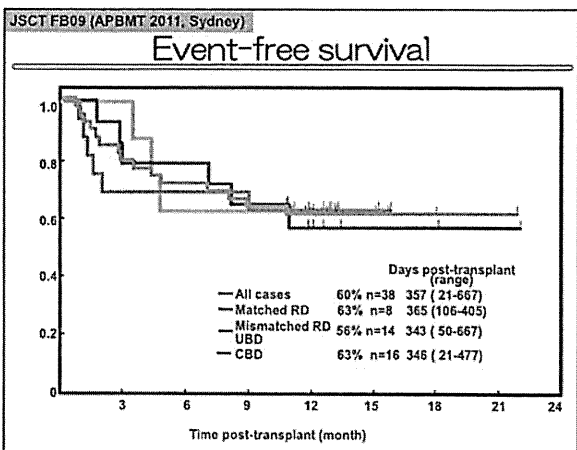
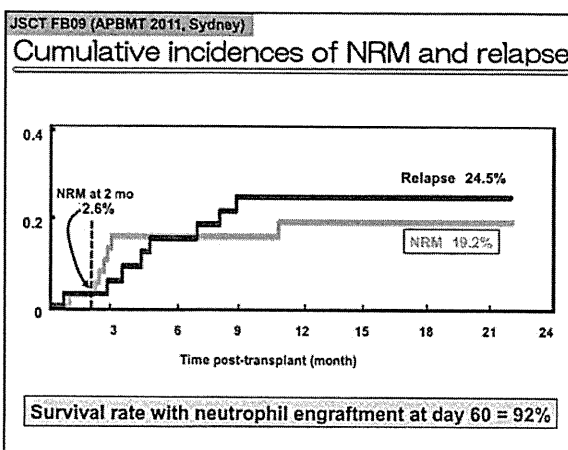
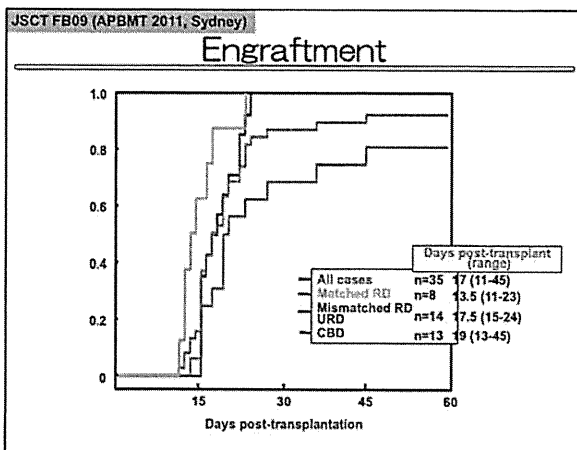
Age Median, years (range)	60 (55-68)
Gender	
Male	22 (58%)
Female	16 (42%)
Disease type	
AML	31 (82%)
CR1 with cytogenetically poor risk	4
CR1 who required 2 or more courses of induction	3
CR1 of AML/MLD	2
Advanced stage beyond CR1 or PIF	11
AML with prior history of MDS	11
MDS	7 (18%)
WPSS high	5
WPSS very high	2
HLA compatibility and type of donor	
HLA-identical related BM	3 ¹
HLA-identical related PBSC	5 ¹ (21%)
HLA-1 antigen-mismatched related PBSC	2 ¹
HLA-matched unrelated BM	8 ¹ (37%)
HLA-1 DR antigen-mismatched unrelated BM	4 ¹
HLA less than 3 antigen-mismatched CB	16 (42%)

JSCT FB09 (APBMT 2011, Sydney)

Adverse events

	Day -30 n=38		Day31-60 n=37	
	G3	G4	G3	G4
Cardiac disorders	2	0	2	0
DIC	1	0	3	0
Pulmonary disorders	1	0	2	0
Nervous system disorders	1	0	1	0
Nausea / Vomiting	18	0	5	0
Mucositis oral	20	0	5	0
Anorexia	27	0	16	0
Diarrhea	1	0	0	0
Hiccups	1	0	0	0
Hepatic disorders	2	0	4	0
VOD	2	0	0	1
Renal disorders	0	0	1	0
Skin disorders	2	0	3	0
Metabolic/laboratory	5 ¹	0	2 ²	1 ²
Infections	22 ⁴	0	9 ⁵	0
TMA	0	0	1	0
Total	32(84%)	0	20(54%)	2(5%)

1: Hyperbilirubinemia 2: Hypertension 2: Hypomagnesemia
 2: Hyperglycemia 1: Elevated creatinine 1
 2: Hypertriglyceridemia
 4: Pathogen unknown 1, E.coli 2, S.epidermidis 2, S.haemolyticus 1, FN 2,CMV 1
 5: Pathogen unknown 4, Clostridium difficile enterocolitis 1,Aspergillus 1,Adenovirus 1, S.epidermidis 1,Candida 1



厚生労働科学研究費補助がん臨床研究事業 山下班
「再発等の難治性造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植を用いた効果的治療法確立に関する研究」

静注ブスルファンと抗真菌薬の相互作用 に関する薬物動態学的研究

同志社女子大学薬学部臨床薬理学
松元加奈

背景

Busulfex®添付文書

ブスルフェクス® 注射液 60mg
Busulfex® Injection
注射用ブスルファン

3 相互作用

[併用注意] (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状 措置方法	機序 危険因子
イトラコナゾール ¹⁾	本剤の血漿中濃度が上昇し、本剤の作用が増強することがある。	機序は不明であるが、本剤の血漿中濃度を上昇させることがある。

Itraconazole Can Increase Systemic Exposure to Busulfan in Patients Given Bone Marrow Transplantation

ISABELLA BUGGIONI, MARCO ZUCCA, EMILIO PAOLO ALESSANDRINO, FRANCO LOCATELLI, GIANNANTONIO ROSTI, ALBERTO UCCHI, ANIBALE PESSONI, BRUNO ROTOLI, IGNAZIO MARCHIONI, ALESSANDRO DALLOORSO and MARIO B. REGAZZI FOR GITMO (GRUPPO ITALIANO TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO)

Department of Pharmacology, Department of Pediatrics, Institute of Hematology, S. Matteo Hospital, P.le Golgi 2, 27101, Pavia;

Institute of Hematology "Sergardi", University of Bologna, Via Mezzanin 5, 40138 Bologna;

Division of Hematology, Careggi Hospital, V.le Pisaneschi, 50100 Firenze;

Department of Pediatrics, S. Chiara Malpighi Hospital, University of Bologna, 40138 Bologna;

Division of Hematology, Federico II University of Naples, Via Sergio Paronilo 5, 80131 Napoli;

Department of Hematology, Cerealis Hospital, Via Trabucco 196, Palermo;

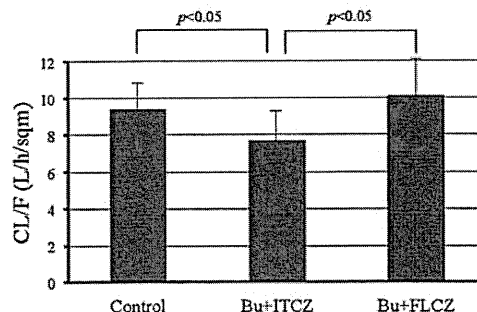
Department of Pediatrics, Gianini Gaslini Institute, Genova, Italy

ブスルファンの用法用量

Busulfan was given as whole or crushed tablets at a dose of 1 mg/kg every 6 hours on each of 4 consecutive days.

Anticancer Research 16: 2083-2088 (1996).

Influence of itraconazole and fluconazole on busulfan clearance.



Anticancer Research 16: 2083-2088 (1996).

各種抗真菌薬併用時の 静注ブスルファンのAUCの比較

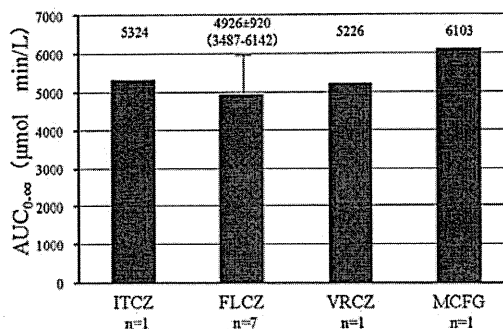
ブスルファンの用法用量

ブスルフェクス® (静注ブスルファン)
1日1回3.2 mg/kgを3時間かけて点滴静注。

抗真菌薬としてイトラコナゾール (ITCZ)、フルコナゾール (FLCZ)、ポリコナゾール (VRCZ)、ミカファンギン (MCFG) のいずれかを併用投与された患者において、ブスルファンのAUCを比較し、静注ブスルファンの体内動態に及ぼす抗真菌薬別の影響度を検討する。

結果

併用抗真菌薬別のブスルファンのAUC



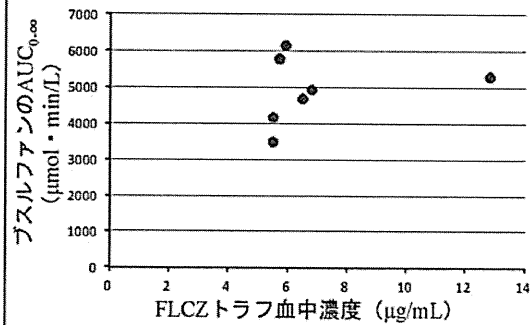
ITCZおよびFLCZのトラフ血中濃度

ITCZ投与症例（内用液剤200 mg/day服用）
 トラフ血中濃度 ITCZ
 212 ng/mL

OH-ITCZ 535 ng/mL

FLCZ投与症例（カプセル剤200 mg/day服用）：
 平均トラフ血中濃度 7.0 µg/mL
 (5.5-12.8 µg/mL)

FLCZトラフ血中濃度と ブスルファンのAUCの関係 (n=7)



考察

ブスルファンの代謝および排泄

代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ブスルファンは、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST) によるグルタチオン結合を第一段階とする代謝あるいは内因性物質との非特異的アルキル化による共有結合生成によって不活化される¹⁰⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

ブスルファンは、主にGSTA11により代謝される¹⁰⁾。

排泄

(1) 排泄部位・排泄率

1) 急性骨髄性白血病患者に経口投与されたブスルファン(1 mg/kg)が24時間以内に尿中へ未変化体として排泄される割合は1.7±0.9%で、腎クリアランス(平均値±標準偏差)は3.2±2.0 mL/minであった¹⁰⁾。

非CYPで代謝され不活化する。

ブスルフェクスインタビューフォームより引用

- ブスルフェクス[®]の添付文書では、抗真菌薬のうちITCZのみ併用注意と記載されているが、他の抗真菌薬併用例と比較し、ブスルファンのAUCに差は認められなかった。
- ブスルファンの代謝は非CYPで行われるため、アゾール系抗真菌薬で問題となるCYP3A阻害による相互作用ではないものと考えられる。実際、FLCZ血中濃度依存的なブスルファンAUCの上昇は認められなかった。
- ブスルファンとITCZの相互作用について論じられた既報では、ブスルファンの経口製剤が用いられており、経口製剤と静注製剤による違いを考慮した継続検討が必要である。

平成23年度
厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
(移 植 医 療 分 野)

研 究 報 告 会
抄 録 集

日 時

平成24年1月17日(火) 午前9時30分～午後5時00分

場 所

東邦大学医療センター大森病院
5号館地下1階 臨床講堂
(東京都 大田区)

目次

移植細胞源を異にする非血縁造血細胞移植の組織適合性に基づく成績向上と移植選択アルゴリズムの確立に関する研究	愛知県がんセンター研究所 研究員	森島 泰雄	(1)
本邦における造血細胞移植一元化登録研究システムの確立	名古屋大学大学院医学系研究 科造血細胞移植情報管理生物 統計学 寄附講座講師	熱田 由子	(5)
HLAの不適合と造血幹細胞移植の治療成績の関連の解析	自治医科大学附属さいたま医療 センター 血液科教授	神田 善伸	(8)
Graft-versus-host diseaseと造血幹細胞移植治療に与える影響に関する研究データベース構築と解析	名古屋大学医学部附属病院 血液内科 講師	村田 誠	(9)
非血縁者間同種末梢血幹細胞移植開始におけるドナーおよびレシipientの安全性と移植成績向上に関する研究	名古屋第一赤十字病院造血細胞 移植センター センター長	宮村 耕一	(11)
「URPBSCTに関する観察研究の遂行」に関する研究	名古屋第一赤十字病院造血細胞 移植センター センター長	宮村 耕一	(14)
「患者の生涯支援システムの構築」に関する研究	名古屋第一赤十字病院造血細胞 移植センター センター長	宮村 耕一	(15)
「ドナー生涯フォローの基盤作り」に関する研究	愛知医科大学医学部造血細胞 移植振興講座教授	小寺 良尚	(16)
「ドナーの安全情報の公開および観察研究の遂行」に関する研究	大阪市立大学大学院医学研究 科血液腫瘍制御学教授	日野 雅之	(17)
「末梢血幹細胞の動員と採取の効率化、CD34陽性細胞測定標準化」に関する検討	倉敷中央病院血液内科 主任部長	上田 恭典	(18)
「URPBSCT認定施設の拡充」に関する研究	北海道大学大学院医学研究科 内科学講座血液内科学分野 准教授	田中 淳司	(19)
「URPBSCTとURBMTの比較研究の遂行」に関する研究	久留米大学医学部内科学講座 血液 腫瘍内科部門 准教授	長藤 宏司	(20)
「ECPの導入と有用性の検討」に関する研究	慶應義塾大学医学部内科学 教授	岡本 真一郎	(21)
「血液細胞の品質管理向上をめざした基盤整備」に関する研究	九州大学病院 遺伝子細胞療法 部 准教授	豊嶋 崇徳	(22)
URPBSCを利用した養子免疫療法の検討	名古屋大学医学部附属病院 血液内科 助教	西田 徹也	(23)
改正法後の脳死下臓器提供におけるコーディネートに関する研究	社団法人日本臓器移植ネット ワーク 理事	小中 節子	(25)
コーディネーターの教育体制に関する研究	社団法人日本臓器移植ネット ワーク 理事	小中 節子	(28)
救急医療におけるコーディネーター体制に関する研究	日本医科大学大学院侵襲生体 管理学 教授	横田 裕行	(29)

目次

小児終末期医療を受けている家族の現状	聖霊三方原病院救命救急センター 小児科 院長補佐	岡田 真人 (30)
改正法後の脳死下臓器移植におけるグリーフケアに関する研究	藤田保健衛生大学医学部精神神経科学 講師	山之内 芳雄 31)
救急医療における脳死患者家族のケアに関する研究	日本医科大学大学院侵襲生体管理学 助教	重村 朋子 (32)
脳死下臓器提供者遺族の意識調査及び家族支援を行った臓器移植コーディネーターへの調査研究	社団法人日本臓器移植ネットワーク中日本支部 主席コーディネーター	朝居 朋子 (33)
移植コーディネーターの役割に関する研究	社団法人日本臓器移植ネットワーク 医療本部長	芦刈 淳太郎 (34)
都道府県コーディネーターの教育・研修に関する研究	財団法人福岡県メディカルセンター 移植コーディネーター	岩田 誠司 (35)
灌流法により採取された骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植療法 基礎から臨床へ	関西医科大学共同研究講座 幹細胞異常症学 教授	池原 進 (37)
移植技術を用いた難病の根治療法の開発	関西医科大学共同研究講座 幹細胞異常症学 教授	池原 進 (40)
同種移植後の白血病再発防止に向けた抗白血病効果増強のための細胞療法の開発に関する研究	藤田保健衛生大学医学部血液内科 准教授	赤塚 美樹 (41)
間葉系幹細胞の造血調節機能についての研究	佐賀大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 准教授	一戸 辰夫 (42)
灌流法により採取された骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植療法の安全性、有用性を旨した研究	兵庫医科大学 内科学 血液内科 教授	小川 啓恭 (43)
ウイルス抗原特異的細胞傷害性T細胞による造血幹細胞移植後の難治性感染症の治療	名古屋大学大学院医学系研究科小児科学講座 教授	小島 勢二 (44)
移植後肺障害に関するマウスモデルを用いた造血幹細胞の静脈内と骨髄内輸注法の比較研究	岡山大学病院 血液 腫瘍内科 講師	品川 克至 (45)
臍帯血を用いた骨髄内移植療法の開発	名古屋大学医学部附属病院 血液内科 講師	村田 誠 (46)
灌流法により採取された骨髄細胞を用いた骨髄内骨髄移植療法 基礎から臨床へ	関西医科大学 第一内科、同附属枚方病院 血液腫瘍内科 講師	森 眞一郎 (47)
新しい造血幹細胞移植技術評価のための、新規移植後モニタリングシステムの開発に関する研究	東京医科歯科大学・大学院・発生発達病態学分野 准教授	森尾 友宏 (48)
「制御性T細胞治療による臨床肝移植における免疫寛容誘導法の開発」に関する研究	北海道大学・大学院医学研究科・移植外科講座・教授	藤堂 省 (49)
卵膜由来間葉系幹細胞を用いた難治性疾患に対する新規移植再生療法の開発に関する研究	三重大学医学部産科婦人科学・教授	池田 智明 (53)

目次

より安全で良質な同種骨を供給するための社会基盤整備	北里大学・名誉教授 九州労災病院・院長	糸満 盛憲 (57)
ボーンバンクネットワーク構築に向けたシミュレーション	熊本大学大学院生命科学研究 部運動骨格病態学分野教授	水田 博志 (60)
バーコードによる同種骨管理システムの有効性の検討	名古屋大学大学院医学系研究 科機能構築医学専攻運動・形態 外科学整形外科学 准教授	長谷川 幸治 (61)
同種骨移植の細菌学的問題及び医療保険上の取り扱い、全国規模の骨バンクネットワーク構築に関するアンケート調査	九州労災病院整形外科・副院長	神宮司 誠也 (62)
抑制性T細胞類似の細胞による免疫寛容誘導の試み	国際医療福祉大学熱海病院 院長・教授	寺岡 慧 (63)
移植医療の社会的基盤に関する研究	東京歯科大学市川総合病院 センター長	篠崎 尚史 (65)
コーディネーター教育機関設立に向けた教育プログラムの設計に関する研究	国立長寿医療研究センター 総長 藤田保健衛生大学 病院長	大島 伸 (68) 星長 清隆
コーディネーター教育機関設立に向けた教育ツールの開発に関する研究	名古屋記念病院 病院長	藤田 民夫 (69)
ドナー家族精神的ケアのためのデータベース構築に関する研究	北海道大学大学院医学研究科 移植外科学講座 特任教授	藤堂 省 (70)
提供施設支援ツール開発に関する研究	札幌医科大学 救急集中治療 部 救急・集中治療医学講座 教授	浅井 康文 (71)
ドナー家族精神的ケアのためのデータベース運用に関する研究	北海道大学病院 臓器移植医 療部 准教授	嶋村 剛 (72)
DAPの検証に関する研究	新潟大学大学院 腎泌尿器病 態学分野 教授	高橋 公太 (73)
コーディネーター教育機関設立に向けた日本版TPM(移植医療研修)の構築に関する研究	昭和大学医学部救急医学講座 教授	有賀 徹 (74)
ドナーおよびレシピエント情報登録統一システムの調整に関する研究	大阪大学大学院医学系研究科 先端移植基盤医療学 寄附講座教授	高原 史郎 (75)
コーディネーター教育機関設立に向けた指導指針の開発に関する研究	東邦大学医学部腎臓学講座 教授	相川 厚 (76)
DAPのデータ管理／コーディネーター教育機関設立に向けた運用制度設計	東邦大学医学部社会医学講座 教授	長谷川 友紀 (77)
ドナー評価・管理及び摘出手術中の呼吸循環管理の体制整備に関する研究	大阪大学重症臓器不全治療学 教授	福蔭 教偉 (78)
全ての臓器と組織移植症例の一元的な登録と追跡制度の確立ならびにドナーとレシピエントの安全性確保とQOL向上に関する研究	大阪大学大学院医学系研究科 先端移植基盤医療学 寄附講座教授	高原 史郎 (79)

目次

全ての臓器と組織移植症例の一元的な登録と追跡制度の確立ならびにドナーとレシピエントの安全性確保とQOL向上に関する研究	国立病院機構水戸医療センター 臨床研究部移植医療研究室 室長	湯沢 賢治	(82)
【若手育成型】 ドナーとレシピエントの双方を改変した、骨髄非破壊的 新規造血幹細胞移植法の開発基盤研究	独立行政法人医薬基盤研究所 創薬基盤研究部 幹細胞制御プロジェクト プロジェクト研究員	田代 克久	(83)
HLA不適合血縁者間移植の安全性および有効性向上 のための包括的研究	自治医科大学附属さいたま医療 センター血液科教授	神田 善伸	(87)
アテムツズマブを用いたHLA不適合移植の開発および 腫瘍・感染症特異的免疫の研究	自治医科大学附属さいたま医療 センター血液科教授	神田 善伸	(90)
HLA不適合血縁者間移植の安全性および有効性向上 のための包括的研究	北海道大学大学院医学研究科 准教授	田中 淳司	(91)
マウスモデルを使ったHLA不適合移植後の免疫寛容の 誘導に関する検討	岡山大学病院 血液・腫瘍内科 助教	前田 嘉信	(92)
バイオ人工細胞・臓器の開発による糖尿病その他の 疾患の治療に関する研究	大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科 准教授	宮川 周士	(93)
遺伝子構築に関する研究	大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科 准教授	宮川 周士	(96)
遺伝子改変ブタの作出に関する研究	明治大学農学部生命科学科 教授	長嶋 比呂志	(97)

移植細胞源を異にする
非血縁造血細胞移植の組織適合性に
基づく成績向上と
移植選択アルゴリズムの確立
に関する研究

移植細胞源を異にする非血縁造血細胞移植の組織適合性に基づく成績向上と
移植選択アルゴリズムの確立に関する研究

研究代表者 森島泰雄 愛知県がんセンター研究所 研究員

研究分担者

村田 誠	名古屋大学血液内科講師	小川 誠司	東京大学附属病院特任准教授
屋部 登志雄	東京都赤十字血液センター係長	鬼塚 真	東海大学医学部血液内科講師
笹月 健彦	九州大学高等研究院特任主幹教授	高見 昭良	金沢大学附属病院輸血部准教授
森島 聡子	藤田保健衛生大学血液内科講師	熱田 由子	名古屋大学医学部大学院助教
田中 淳司	北海道大学大学院准教授	南谷 泰仁	東京大学附属病院特任講師
一戸 辰夫	佐賀大学血液内科准教授	神前 昌敏	大阪府赤十字血液センター所長
高梨 美乃子	東京都赤十字血液センター部長	小寺 良尚	愛知医科大学医学部教授
宮村 耕一	名古屋第一赤十字病院部長		

A 研究目的

日本骨髄バンク (JMDP) からの非血縁者間骨髄移植が 12000 例以上、日本さい帯血ネットワークからの移植が 7000 例以上実施されているが、長期生存例は約半数に留まり満足すべきものではない。成績を悪化させる主な要因は重症移植片対宿主病 (GVHD) の発症、移植片の拒絶と移植後の再発であり、ドナー・臍帯血と患者との組織適合性抗原の違いがこれら移植免疫反応と生存に大きく関与することが、これまでの厚生労働科学研究班により次第に明らかになってきた。

本研究は、これら研究成果をさらに発展させ移植の現場に導入すべく、現在我が国の同種造血幹細胞移植が直面している 3 つの研究課題につき組織適合性を基盤にして取り組んでいる。

第 1 は、組織適合性に基づく骨髄移植、末梢血幹細胞移植ならびに臍帯血移植成績の解析による最適移植法の選択である。非血縁骨髄移植をコントロールとして、さい帯血移植と H22 年度から JMDP で開始された末梢血幹細胞移植の臨床成績を共通の HLA データに基づき比較検討し、どのような HLA 適合度のどの移植法を選択することが患者にとり最適かを示す選択アルゴリズムを確立する。このためにはさい帯血移植・末梢血幹細胞移植の HLA が同定されたデータベース作りが不可欠である。

第 2 は、ドナー・移植細胞源選択に有用な HLA と非 HLA 遺伝子の同定とその移植選択アルゴリズムへの導入である。JMDP やさい帯血移植の検体を用いて、より精緻な細胞遺伝学的手法 (HLA とその分子解析、HLA ハプロタイプ解析、HLA 遺伝子以外の多型解析 (Whole genome SNPs、マイクロサテライト、サイトカイン受容体、NK 細胞受容体) により移植免疫反応に影響を与える HLA と HLA 以外の組織適合性抗原とその多型を同定するとともに、これらの多型の中でどれが臨床成績に影響があるかの重み付け解析 (統合解析) を共通の基盤で実施し、適切なドナー選択の個別化アルゴリズムを構築する。

第 3 は、非血縁者間移植の人種別比較成績に基づく国際間移植ドナーの効率的運用である。人

種間で移植免疫反応の程度が大きく異なっていることが明らかになってきた。白人やアジアにおける人種間の違いを共通データベースにより解析することにより、海外バンクからの移植の位置付けと国際間移植の促進に資する。

わが国の組織適合性に関する研究は世界の非血縁移植のHLA研究を常にリードし、その解析結果はJMDPにおけるHLA検査法とドナー選択への適格で迅速な導入がなされてきた。非血縁さい帯血移植・末梢血幹細胞移植へと解析研究を発展させることにより、造血幹細胞移植全体のアルゴリズムを確立し、我が国における造血器腫瘍治療の効率的・経済的な運用をはかることを目的としている。

B 方法と結果

1 統合解析による非血縁骨髄移植ドナー選択に有用なHLAと非HLA遺伝子の同定

HLAアレル(A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1)の適合度と現在までにJMDP等の解析結果や文献によりGVHD・生存に関与する可能性のあるHLAアレル以外の72SNPsを選択し、その多型解析をTagMan法にて実施している。本年度は第1次解析としてHLA-AからDPB1まで完全適合しT細胞非除去GVHD予防法を用いた白血病400ペアという均一なコホートを対象に解析した。患者、ドナー、患者とドナー不適合のいずれかで有意なSNPs多型有する26抗原を見出し、現在bootstrap法にてvalidation中である。

さらに、サイトカイン受容体多型、innate immunityに関与する多型、グランザイムB多型 cytotoxic molecule、薬剤感受性遺伝子多型 (CYP3A5, ACE) などの新規解析が進行中である。

2 HLAハプロタイプ解析

HLA領域の約5500のmulti-SNPの解析により、HLA-A~DQB1のハプロタイプ (HP) 320種類を同定し、そのSNPsコンセンサスシーケンス (CS) を決定することができた。このCSを用いて患者と非血縁ドナー間でHLAハプロタイプが適合しているかどうかをHLA完全適合非血縁移植800症例を対象にして解析中であり、日本人間の移植ではハプロタイプ適合の可能性が高いことが推測され、日本人間移植ではGVHDが白人間移植に比べ低率である一因と考えられる。

3 NK細胞レセプター解析

KIR2DLのリガンドがドナーと患者で不適合であると高率に重症GVHDが生じ予後を悪くすることが今までのJMDP解析で明らかになっていた。国際組織適合性ワークショップ (IHWG)のデータベースにおける6400ペアを解析し、日本人間の移植ではKIR2DLリガンドの不適合が重症GVHDを生じさせるのに対し、白人間移植ではGVHDを生じさせないことが明らかになり、人種による遺伝的背景の解析重要性が明らかになった。さらに、16種類同定されたKIR2DL遺伝子に基づくKIR2DL領域のハプロタイプ (HP) をJMDP200症例で解析し、白人の報告と比較すると、両者ではHPの頻度が異なり、このことが急性GVHDと生存への影響の違いの一因であることが明らかになった。

4 さい帯血移植におけるHLA・組織適合性抗原の関与

この解析には患者と移植さい帯血の検体 (DNA) を用いることが不可欠である。本年度全国各地のさい帯血バンクとの共同研究体制を確立し、オールジャパン体制で1000例以上のペアの検

体収集が収集され、組織適合性解析プロジェクトとしてHLAアレル適合性とNK細胞レセプターの移植免疫反応への関与の解析が進行中である。

5 非血縁者間移植とさい帯血移植成績の組織適合性に基づく比較解析

成人白血病症例を対象にHLA-0~2座不適合さい帯血移植351症例と非血縁者間骨髄移植1028症例の後方視的比較解析の結果、さい帯血移植はHLA-DRB1不適合骨髄移植に比べ、死亡リスクは0.85と変わりなく、好中球の回復は遅れるが急性GVHDは低率であり、このHLA適合度の両移植は補充しうることが明らかになった。

6 国際的移植データベースによる人種の遺伝的背景が移植免疫反応と移植成績に及ぼす影響

IHWGのデータベース4400症例の解析でHLA適合非血縁者間造血幹細胞移植において急性GVHDの頻度は日本人間移植は白人間移植に比べ有意に低く、移植後の生存率が有意に良好であり、さらにスタンダードリスク白血病の移植後の再発が低率であることが明らかになった。アジア諸国においてこのような違いがあるかは明らかでなく、アジア太平洋造血移植学会においてHLAワーキンググループを組織し、東アジア6カ国が中心になり検討が開始されている。

7 HLA不適合移植における生体内反応の免疫学的機序の解析

統計学的に見出されたHLA不適合移植免疫反応の機序の解明やGVHD抑制法、移植片対白血病反応の増強法の開発につなげることを目的した。HLA1座不適合移植後症例のCTLを用いてin vivo解析し、HLA特異的CTLの選択圧により白血病エスケープが生じ、移植後の白血病再発への関与が明らかになった。

C 考察

造血移植免疫反応に関与するHLA以外の遺伝子多型は数多く見い出されているが、その位置付けが明らかでなかった。HLA完全適合した同一のデータ試料ベースに基づく統合解析(重みづけ解析)結果により、臨床に応用すべき遺伝子多型の順位が明らかになる。さい帯血移植と非血縁骨髄移植成績の比較が移植選択のアルゴリズム構築のためには不可欠であるが、HLA-A、B血清型とDRB1が同定されたさい帯血とHLAアレルが同定された非血縁移植のバンク症例を用いた後方視解析の結果が明らかになった。今年度から構築されたさい帯血移植の試料データベースを用いて、今後HLAアレルや非HLA遺伝子多型、NK細胞レセプターの解析とHLAハプロタイプ解析を実施し、より精緻は両移植成績の組織適合性に基づく比較を予定している。人種による移植免疫反応とくに急性GVHDの発症率や移植片対白血病反応による白血病再発率の違いは人種による遺伝的素因(HLAハプロタイプや非HLA組織適合性抗原、KIR遺伝子など)の違いが背景にあり、国際間移植ドナーの効率的運用や移植免疫反応の解明に寄与する。

D 結論

非血縁者間造血細胞移植症例とさい帯血移植症例の良く整備されたデータと試料を蓄積し、精緻な遺伝学的な手法を用いHLAと非HLA遺伝子を解析することにより、組織適合性にもとづく移植法選択のアルゴリズムを構築することが可能になってきた。

**本邦における造血細胞移植
一元化登録研究システムの確立**

本邦における造血細胞移植一元化登録研究システムの確立

熱田由子 名古屋大学大学院医学系研究科造血細胞移植情報管理生物統計学 寄附講座講師

研究分担者 長村登紀子 東京大学医科学研究所・附属病院 セルプロセッシング・輸血部 講師

坂巻 壽 都立駒込病院 血液内科 副院長

田淵 健 都立駒込病院 小児科 医長

森島泰雄 愛知がんセンター研究所 疫学・予防部 研究員

神田善伸 自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科 教授

宮村耕一 名古屋第一赤十字病院 血液内科 部長

村田 誠 名古屋大学 血液内科 講師

谷口修一 国家公務員共済組合連合会虎の門病院 血液内科 部長

研究協力者 工藤寿子 静岡県立こども病院 講師

高見昭良 金沢大学附属病院 血液内科 部長

加藤剛二 名古屋第一赤十字病院 小児科 部長

田中淳司 北海道大学病院 血液内科 准教授

嶋田博之 慶応義塾大学病院 小児科 専任講師

大橋一輝 都立駒込病院 血液内科 医長

渡邊健一郎 京都大学医学部附属病院 小児科 講師

宮崎泰司 長崎大学病院 原研内科 教授

小林良二 札幌北楡病院 小児科 部長

鈴宮淳司 島根大学医学部附属病院 血液内科 教授

小島勢二 名古屋大学医学部附属病院 小児科 教授

山崎宏人 金沢大学附属病院 血液内科 講師

宇都宮興 財団法人慈愛会今村病院分院 血液内科 院長

岡本真一郎 慶応義塾大学病院 血液内科 教授

井上雅美 大阪府立母子保健総合医療センター 血液・腫瘍科 主任部長

矢部普正 東海大学医学部附属病院 小児科 准教授

福田隆浩 国立がんセンター中央病院 造血幹細胞移植科 副科長

小寺良尚 愛知医科大学 血液内科 教授

一戸辰夫 佐賀大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 准教授

A 研究目的

本邦における造血細胞移植登録の一元化・電子化が2006年より実施され、本邦における造血細胞移植活動状況および移植成績情報が正確になり、この成果は患者・医療現場に還元されている。5万件を超える造血幹細胞移植の情報がこの一元化データベース内にあるが、これを集計・解析し、移植医療に生かすことのできる情報として発信するためには、データ管理・統計解析の知識が必要のみならず、多大な労力を要する。また、現在の調査項目はいわゆる「基本項目」であり、移植医療の状況把握や大まかな移植成績の検討には足りるが詳細な検討が必要な研究を実施する場合には不十分である。

本研究では、移植医療の登録研究方法論を技術的に分析し、登録研究の効率と質を上げ、本邦の造血細胞移植一元化登録を研究登録データベースとして発展させることがその目的である。本研究により本邦の造血細胞移植臨床研究が発展し、欧米圏の造血細胞移植グループとの連携した国際共同研究の活性化も期待できる。

B 方法

1 研究データベースの構築と解析（ワーキンググループでの研究）

国内のテーマごと研究グループ（ワーキンググループ）を組織し、現在の収集項目で解析を開始すると同時に、研究データベース項目の検討を行った。さらに、データベース上の重要項目の欠損割合を踏まえた、データクリーニングを実施した。

●研究項目の追加

約 100 項目の調査項目を、研究項目として追加した。

そのうち、約 80%は疾患情報に関する研究項目である。（研究協力者：工藤、高見、加藤、田中、宇都宮、矢部）移植後の晩期障害としての性腺機能障害およびホルモン補充治療に関する項目も追加された（分担研究者：谷口）。GVHD 予防薬に関する項目の修正がなされた。（分担研究者：村田）

●解析データセットの質の向上に関する研究

研究重要項目である Human leucocyte antigen (HLA) の入力不備や誤入力などを確認し、修正するスクリプトを作成した。（分担研究者：神田）

非血縁者間骨髄移植ドナー・患者の HLA に関して、研究用に再タイピングされた情報の照合を行い、研究目的の解析データセットへの反映を実施した。（分担研究者：森島）

非血縁者間臍帯血移植ドナー・患者の HLA 情報、凍結時細胞数情報に関して、各さい帯血バンクで管理されている情報の確認を行い、研究目的の解析データセットへの反映を実施した。（分担研究者：長村）

●国際共同研究のための研究データベース構築

北米の造血細胞移植登録機構である Center for International Blood and Marrow Transplantation Research (CIBMTR) との共同研究を担当し、項目の英語化を含め共同研究実施にあたっての課題を把握する。（分担研究者：宮村、研究協力者：岡本、山崎）

2. 第二世代 TRUMP の開発（長期フォローアップシステムとリレーショナルデータベースシステムの確立）

長期予後研究に要求されるデータの質を確保できるシステムを開発する。第一世代造血細胞移植登録一元管理プログラム（TRUMP）（2006 年から運用開始）は、施設内のコンピューターで管理されるコンピューターベースのプログラムであるために、中央から施設内データに直接アクセスすることが出来ない。調査項目の一部は、さい帯血バンクや骨髄移植推進財団（骨髄バンク）で質の高い正確な情報を持っているため、中央からも同時アクセス可能なデータベース構築が必要である。これを第二世代 TRUMP として開発を開始した。

Web を基盤としたデータベースとして構築するが、インターネットにつながったコンピューターで患者臨床情報を管理することを許可されていない施設でも運用可能なシステムの構想を数通り準備し、シミュレーションを実施した。（分担研究者：坂巻、田淵）

3. データ管理・統計解析の効率化研究

統計解析に適したデータ構造書を作成し、統計解析を実施するために研究者もしくは統計解析担当者が共通で使用できる解析スクリプト（解析プログラム）を作成した。

造血細胞移植症例の生存解析においては、競合リスク因子を加味した解析、あるいは時間依存変数を用いた解析など特殊な解析手法が要求される。これらの解析が可能で、かつ解析スクリプトの共有が行いやすい統計ソフトウェアとして、Stata (StataCorp LP, Texas, USA) および R (フリーソフトウェア) を選択した。

造血細胞移植の生存解析で用いられる患者基本変数、疾患変数、アウトカム変数の構造書を作成し、構造書に基づいた解析スクリプトを作成した。（研究代表者：熱田、分担研究者：神田、研究協力者：諫田、倉田）2011 年に 102 件の TRUMP データセットを用いた研究が開始されているが、これら研究での適応により、質の

向上、効率化を実践する。

4. 移植後長期生存者の quality of life (QOL)に関する研究

造血幹細胞移植後の移植後長期生存患者における QOL を小児、成人それぞれで横断的に調査する研究を計画した。(分担研究者：谷口)

C 結果

1 研究データベースの構築と解析 (ワーキンググループでの研究)

研究項目として、約 100 項目の追加がなされ、また、研究のための解析データセット内の HLA データ、細胞数データなどの重要なデータの質の向上が実現した。

2 第二世代 TRUMP の開発 (長期フォローアップシステムとリレーショナルデータベースシステムの確立)

Web を基盤としたデータベースとして構築するが、インターネットにつながったコンピューターで患者臨床情報を管理することを許可されていない施設でも運用可能なシステムとしての、第二世代 TRUMP の構想およびシミュレーションが実施された。

3 データ管理・統計解析の効率化研究

造血細胞移植の生存解析で用いられる患者基本変数、疾患変数、アウトカム変数の構造書、および構造書に基づいた解析スクリプトが作成された。

4. 移植後長期生存者の quality of life (QOL)に関する研究

造血幹細胞移植後の移植後長期生存患者における QOL を小児、成人それぞれで横断的に調査する研究計画書がほぼ完成した。

E 結論

移植医療の登録研究方法論を技術的に分析することにより、登録研究の効率と質を統計解析の効率と質を含めて向上し、本邦の造血細胞移植一元化登録を研究登録データベースとして発展させつつあると言える。