

研究課題: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(19151101)

課題番号:H19-がん臨床-一般-026

主任研究者:国立がんセンター中央病院 医長  
森 慎一郎

## 1. 本年度の研究成果

本研究班では同種造血幹細胞移植の三要素である、移植前処置、免疫抑制、移植幹細胞のうち、前二者に用いられる移植前処置薬、免疫抑制剤の個別化、最適化をはかるために、臨床薬物動態試験を中心にした、わが国固有のエビデンスを得ることを目標としている。

### ●移植後免疫抑制剤の最適化に関する研究

本年度は移植後の免疫抑制剤として最も広く用いられている、シクロスポリンについて、高齢者に対する至適経口投与開始量について検討する臨床試験 (RIST 0401 study) を完遂した。本試験は、高齢者に対しては薬剤添付文書の記載通りの 6mg/kg/day の投与量は過剰であるとの認識のもと、5mg/kg/day, 4mg/kg/day の二相の投与レベルを設定し、trough での血中濃度が毒性域の 250ng/ml を超えることなく、通常治療域である 150 - 250ng/ml の範囲に収まる投与量を至適と定義し、逐次評価を行う用量設定試験である。結果、level 1 である 5mg/kg/day の投与患者 8 例全例において投与量は至適であると判断されたため、level 2 の投与例に移行することなく、5mg/kg/day は至適投与量であると結論された。8 例全例において full PK study が実施され、AUC 0-4hr (内服後 0-4 時間後の血中濃度下面積) は AUC 0-12 と高い相関 (相関係数  $r = 0.852$ ) がみられたが、腎移植領域では最も信頼性の高いモニタリング指標となっている C2 (内服 2 時間後の血中濃度) と AUC 0-12hr の相関は低く ( $r = 0.194$ )、高齢者に対する造血幹細胞移植例では、C2 は免疫抑制剤投与時のモニタリング指標としては適切でないことが示唆された。これは腎移植例ではほとんどの患者で peak 血中濃度が内服後 2 時間以内と報告されているのに対し、本試験参加例では 2 時間以降の採血ポイントでピークを示している例が少なからずみられ、吸収遅延が関連しているものと思われた。免疫抑制剤の投与は毒性を低く抑えることだけではなく、拒絶や移植片対宿主病を効果的に予防することが求められるため、モニタリングの指標は現在用いられている trough 濃度だけでは不十分である。そこで、本研究班では、AUC 0-12 を治療効果の指標としながらも、頻回の採血によらずにこれを予測するモニタリング指標を特定するための臨床試験を計画し、平成 20 年度に実施する予定である。

### ●移植前処置薬の最適化に関する研究

平成 19 年 6 月に上市された、静注用ブスルファン製剤 (ivBu) の適正使用を目的とした市販後臨床試験の計画を行った。第一に高齢者に対する薬物動態試験である。これは、薬剤添付文書上も「高齢者に対する有効性・安全性は確立していない (使用経験がない)」とされ、至適投与量が確立していないが、臨床現場で高齢者に対して頻用されている 6.4mg/kg の投与を行い、薬物動態試験を実施するものである。第二に、若年者等に対する標準的投与量である 12.8mg/kg の投与例におけるグルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST) の遺伝子多形が代謝に及ぼす影響を調べる臨床試験である。GST は本薬剤の主要な代謝酵素と考えられており、遺伝子多形による代謝スピードの違いが、本薬剤の毒性、有効性に大きく関与している可能性があるため、本邦における遺伝子多形分布を調査するとともに、薬物動態との関連を調査する。ivBu の上市がやや遅れたこと、及び Bu 血中濃度測定が高速液体クロマトグラフィーを必要とし、測定系の維持が困難なことから、これら二つの臨床試験は未だ開始されていないが、測定委託業者との契約を済ませ次第、平成 20 年度中には開始予定である。

## 2. 前年までの研究成果

該当なし

## 3. 研究成果の意義及び今後の発展性

本研究班の研究成果は、人種差、個人差が大きいとされている上記薬剤について、わが国固有固有のエビデンスを得ることにつながる。この結果からがん薬物療法の個別化、最適化が可能となり、造血幹細胞移植の治療成績向上と、適応拡大に大きく寄与するものと考えられ、一部の情報については、固形臓器移植領域においても応用可能なデータであると考ええる。

## 4. 倫理面の配慮

本研究班が実施する臨床試験は平成 16 年厚生労働省告示「臨床試験に関する倫理指針」に準拠して計画、実施され、試験実施施設における倫理委員会の承認のもと、被検者から適切な方法でインフォームド・コンセントを得た後実施することとしている。また、遺伝子多形を調査項目に含む試験においては、これに加えて「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」にも準拠し、適切な個人情報保護を実施する予定である。

## 5. 発表論文

- 1.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 and 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
- 2.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 and 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
- 3.Onishi, Y, Mori, S, Kusumoto, S, Sugimoto, K, Akahane, D, Morita-Hoshi, Y, Kim, SW, Fukuda, T, Heike, Y, Tanosaki, R, Tobinai, K and 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
- 4.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 and 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
- 5.Komeno, Y, Kanda, Y, Hamaki, T, Mitani, K, Iijima, K, Ueyama, J, Yoshihara, S, Yuji, K, Kim, SW, Ando, T, Kami, M, Yamamoto, E, Hiruma, K, Mori, S, Hirai, H and Sakamaki, H. A randomized controlled trial to compare once-versus twice-daily filgrastim for mobilization of peripheral blood stem cells from healthy donors. *Biol Blood Marrow Transplant*, 12: 408-413.2006
- 6.Kusumoto, S, Mori, S, Nosaka, K, Morita-Hoshi, Y, Onishi, Y, Kim, SW, Watanabe, T, Heike, Y, Tanosaki, R, Takaue, Y and Tobinai, K. T-cell large granular lymphocyte leukemia of donor origin after cord blood transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma*, 7: 475-479.2007
- 7.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 and 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
- 8.Onishi, Y, Mori, S, Higuchi, A, Kim, SW, Fukuda, T, Heike, Y, Tanosaki, R, Minematsu, T, Takaue, Y, Sasaki, T and Furuta, K. Early detection of plasma cytomegalovirus DNA by real-time PCR after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Tohoku J Exp Med*, 210: 125-135.2006
- 9.Morita, Y, Heike, Y, Kawakami, M, Miura, O, Nakatsuka, SI, Ebisawa, M, Mori, SI, Tanosaki, R, Fukuda, T, Kim, SW, Tobinai, K and Takaue, Y. Monitoring of WT1-specific cytotoxic T lymphocytes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Cancer*, 119: 1360-1367.2006
- 10.Kim, SW, Tanimoto, TE, Hirabayashi, N, Goto, S, Kami, M, Yoshioka, S, Uchida, T, Kishi, K, Tanaka, Y, Kohno, A, Kasai, M, Higuchi, M, Mori, SI, Fukuda, T, Izutsu, K, Sao, H, Ishikawa, T, Ichinohe, T, Takeuchi, K, Tajima, K, Tanosaki, R, Harada, M, Taniguchi, S, Tobinai, K, Hotta, T and Takaue, Y. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a nationwide survey in Japan. *Blood*, 108: 382-389.2006

## 6. 研究組織

研究者名	分担する研究項目	最終卒業学校・卒業年次・学位・及び専門科目	所属及び現在の専門(研究実施場所)	所属施設における職名
森慎一郎	研究の総括	自治医科大学・平成元年卒・医学士・内科学	国立がんセンター中央病院 臨床検査部	医長
田野崎隆二	高齢者に対する免疫抑制剤投与法の適正化に関する臨床試験の計画と実施	慶應義塾大学医学部・昭和60年卒・医学博士・内科学	国立がんセンター中央病院 臨床検査部	医長
内田直之	静注 busulfan 製剤 (Busulfex)を用いた移植前治療の最適化	九州大学医学部・平成5年卒・医学博士・血液学	国家公務員共済組合 虎の門病院 血液科	医員
中尾眞二	カルシニューリンインヒビターによる至適GVHD 予防法の検討	金沢大学大学院・医学研究科・昭和59年卒・医学博士・内科学	金沢大学大学院 医学系研究科	教授
山本弘史	PK/PD 理論に基づいた免疫抑制剤タクロリムスの投与量適正化に関する研究	東京大学薬学部大学院・薬学研究科・昭和57年卒・薬学博士	国立がんセンター中央病院 薬剤部	部長
山下 卓也	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	防衛医科大学校・平成3年卒・医学博士・血液学	東京都立駒込病院 血液内科	医員
長藤 宏司	難治性ウイルス感染症特にウイルス性出血性膀胱炎にに対する薬物療法の確立	九州大学医学部・昭和63年・医学博士・内科学	九州大学病院 第一内科 血液内科	助手 講師
河野 嘉文	小児患者における注射用ブスルファンの薬物動態	鹿児島大学医学部・昭和56年卒・医学博士・小児血液腫瘍学	鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 健康科学 小児発達機能病態学分野	教授
山口拓洋	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	東京大学大学院・医学系研究科・修士課程・平成8年卒・保健学博士・生物統計学	東京大学大学院 医学系研究科 生物統計学/ 疫学・予防保健学	助手