

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

SLEなど難治性自己免疫疾患に対する
自家、同種造血幹細胞移植の安全性及び
有効性の検討に関する研究
(H15-難治-02)

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 谷 口 修 一

平成17 (2005) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

SLEなど難治性自己免疫疾患に対する自家、同種造血幹細胞移植の 安全性及び有効性の検討に関する研究	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. 自己及び同種末梢血幹細胞移植による全身性エリテマトーデス (SLE) の治療に関する研究	7
原田 実根	
3. 難治性自己免疫疾患における骨髄非破壊的移植の安全性の検証	10
高上 洋一	
4. SLEなど難治性自己免疫疾患に対する自家、同種造血幹細胞移植の 安全性及び有効性の検討に関する研究	13
三森 明夫	
5. 難治性膠原病における自家、同種造血幹細胞移植の適応に関する研究	15
當間 重人	
6. SLEなど難治性自己免疫疾患に対する自家、同種造血幹細胞移植の 安全性及び有効性の検討に関する研究	17
神田 善伸	
7. 炎症性腸疾患における自家幹細胞移植療法の適応に関する研究	19
澤田 俊夫	
8. クロウン病に対する造血幹細胞移植治療の適応例の選択に関する研究	20
高添 正和	
9. 全身性Castleman病・AAアミロイドーシスへの自家末梢血幹細胞移植の治療効果 ー難治性ネフローゼ症候群・腎機能障害に対してー	22
原 茂子	
10. 移植患者のQOL調査：腎移植患者でのパイロット調査	25
大橋 靖雄	
11. SLEなど難治性自己免疫疾患に対する自家、同種造血幹細胞移植の 安全性及び有効性の検討に関する研究	32
小池 隆夫	
12. 心不全を合併した全身性硬化症に対する心毒性軽減前治療法と CD34陽性細胞選択移植	36
澤田 賢一	
13. 免疫抑制薬の感受性に関わる遺伝子多型の検討	40
河野 修興	
14. 膠原病に対する造血幹細胞移植の作用機序、および移植後の免疫回復の解析	44
平家 勇司	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	49
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	53
-----------------------	----

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

「SLE など難治性自己免疫疾患に対する 自家、同種造血幹細胞移植の安全性及び有効性の検討に関する研究」

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：

- a) CD34 陽性細胞純化末梢血幹細胞移植 SLE などの難治性自己免疫疾患に対する CD34 純化自己末梢幹細胞移植術の有効性と安全性を検証した。北海道大学第2内科、九州大学第1内科、秋田大学第3内科において、全身性強皮症(SSc)13例、ウエゲナー肉芽腫1例、皮膚筋炎1例に対して、CD34 陽性細胞純化自己末梢血幹細胞移植を行った。末梢血幹細胞採取は、Cyclophosphamide (CY) 2 g/m² x 2 日間+G-CSF で行い、CD34 陽性細胞純化は CliniMACS を使用し、移植前処置は CY 50mg/kg 4 日間とした。SSc の心障害を持った1例では、Thiotepa を加えることで心毒性の強い CY 投与量を半量とした。16例全例に有効性を認め、移植関連死亡は見られず、その高い有効性と安全性が示された。
- b) 同種造血幹細胞移植 自己免疫疾患の完全治癒を目指すには、自己移植よりも同種移植が有効と考えられるが、その移植関連死亡率は5-20%と高く許容できない。その高い移植関連毒性は主に移植片拒絶や移植片宿主病などレシピエントおよびドナーのTリンパ球に起因する。よって、まず同種移植の安全性を高める目的にてこれらのリンパ球を強力に抑制する Alemtuzumab を移植前処置に用いた移植療法を開発することとした。ただし Alemtuzumab は欧米では広く同種移植領域で使用されているが、国内では未承認薬であり、加えて対象症例は限定され、併用薬も多種類にわたることから企業治験は困難と判断し、医師主導の多施設共同の臨床治験を計画した。平成16年度は、計画立案から2回の医薬品機構相談を終え、医師主導臨床治験の体制の整備(治験参加施設及び治験をサポートする第3者機関)を行い、治験届け提出後、平成16年12月より症例登録を開始した。治験期間は約5年間とした。

A. 研究目的

SLE などの難治性自己免疫疾患に対しては、一般に、Steroid、CY、methotrexate 等に加えて、近年、モノクローナル抗体など新規薬剤を用いた治療法が試みられ、その有効性は数段高まっている、しかし、一部の症例では生命および社会的予後は極めて不良で、依然として新規治療法の開発が課題として残っている。このような難治例に対して、ヨーロッパを中心に CY を使用して自己造血幹細胞を採取し、CD34 陽性細胞純化により自己反応性 T リンパ球を除去し、大量 CY 投与後自己移植を行う CD34 純化自己末梢幹細胞移植術の高い有効性を報告している。当研究班において分担研究施設である九州大学・北海道大学・秋田大学を中心として、難治性自己免疫疾患に対する自己造血幹細胞移植が施行し、その有効性と安全性の評価を行った。

本来難治性自己免疫疾患では背景に免疫系の異常

が存在するため理論的には同種移植が治癒を目指すにはふさわしいと考えられるが、その移植関連死亡率は5-20%と許容できる範囲にない。その高い毒性は主に移植片拒絶や移植片宿主病などレシピエントおよびドナーのTリンパ球に起因する。よって同種移植の安全性を高める目的にてこれらのリンパ球を強力に抑制する Alemtuzumab を移植前処置に用いた移植療法を開発することを研究の目的とした。ただし Alemtuzumab は欧米では広く同種移植領域で使用されているが国内では未承認薬であり、加えて対象症例は限定され、併用薬も他種類にわたることから企業治験は困難であるため医師主導の多施設共同の臨床治験を計画した。

B. 研究方法

九州大学・北海道大学・秋田大学において、全身性強皮症(SSc)13例、ウエゲナー肉芽腫1例、皮膚筋炎1

例に対して、CD34 陽性細胞純化自己末梢血幹細胞移植を行った。末梢血幹細胞採取は(CY) $2\text{g}/\text{m}^2 \times 2$ 日間 +G-CSF で行い、CD34 陽性細胞分離は CliniMACS による自動分離システムで行い、移植前処置は、CY $50\text{mg}/\text{kg} \times 4$ 日間とした。SSc の心障害を持った 1 例では、Thiotepa を加えることで CY 投与量を半量とした。皮膚所見については modified Rodnan total thickness skin score (mRodnan TSS)、間質性肺炎は PaO₂、A-aDO₂、%VC、DLCO および KL-6 を指標としてその改善度を評価した。

Alemtuzumab の医師主導型臨床試験では、自己免疫学的機序がその発症に寄与しており、既に同種移植の標準的な対象疾患となっている再生不良性貧血を対象として、前処置に Alemtuzumab を併用した同種移植を行う。対象症例は免疫抑制療法をおこなったが輸血依存性が改善しない、やや重症、重症または最重症再生不良性貧血の症例とし、ドナーは HLA 一致もしくは一座不一致血縁者および HLA 一致非血縁者とした。移植前治療は Alemtuzumab $0.16\text{--}0.25\text{mg}/\text{kg}$ を day-10～day-5 の 6 日間、Fludarabine $30\text{mg}/\text{m}^2$ を day-6～day-3 の 4 日間、CY $25\text{mg}/\text{kg}$ を day-6～day-3 の 4 日間とした。Alemtuzumab の推奨用量の決定は連続再評価法(CRM)で行うが、CRM 開始用量はコホート法で設定する。主要評価項目は、移植後 60 日以内に生着し、かつ grade II 以上の GVHD が発症していない症例の比率とした。

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。本研究は、自己移植および同種移植とも、各施設の倫理審査委員会の承認を受けて実施する。

C. 研究結果

自己造血幹細胞移植については皮膚病変をもった SSc 症例 13 例中 12 例で mRodnan TSS において 25%以上の改善が見られた。間質性肺炎については、PaO₂ は評価可能 6 例全例において移植 3 ヶ月後、12 ヶ月後で有意に上昇していた。A-aDO₂ は移植 3 ヶ月後、12 ヶ月後にそれぞれ 3 例ずつ改善していた。%VC は移植

3 ヶ月後に 4 例、12 ヶ月後に 5 例で増加していた。DLCO の改善は移植 3 ヶ月後、12 ヶ月後ともに 1 例のみにとどまった。間質性肺炎のマーカーである KL-6 は移植 3 ヶ月後、12 ヶ月後ともに有意に低下した。肺の HRCT grading は移植 12 ヶ月後に有意に改善した。これらの改善所見は多くの症例で移植後 1 年以上持続していた。副作用としては心障害、血球貪食症候群、サイトメガロウイルス抗原血症陽転、出血性膀胱炎、末梢血幹細胞採取時の capillary leak syndrome を認めたが、いずれも保存的治療で軽快した。

Alemtuzumab の医師主導型臨床試験については、2 回の医薬品機構相談により、試験デザインの再検討を行った。また医師主導型臨床試験においては試験関連文書 (SOP、試験実施計画書等) の準備・モニタリング、監査、データマネジメント、統計解析安全性情報の取扱い (重篤な有害事象報告)、試験薬の供給など製薬会社が行っていた業務を全て医師主導で行わなければならない。実際上は、これらの業務を通して、試験をサポートする第三者機関の利用が必須であり、当研究班においては、J-CRSU(症例登録、データマネジメント、監査、試験関連文書準備)、ナイフィックス (株) (モニタリング、試験関連文書準備)、日本医薬品安全性研究ユニット(当局報告用の有害事象報告書案の作成)、スタットコム (株) (統計解析)などの共同研究者と共に試験実施体制を確立した。2004 年 9 月から試験参加施設である虎の門病院、東大病院、金沢大学病院、日赤医療センターにおいて医師主導型臨床試験に関する SOP および試験実施計画書の各施設 IRB での審査が開始され、11 月 5 日試験届けを提出、12 月 4 日症例登録を開始した。2005 年 1 月 24 日に 1 例目の症例登録が行われた。

D. 考察

本邦においても難治性自己免疫疾患に対する CD34 陽性細胞純化自己末梢血幹細胞移植の有効性が示された。ただし、現時点では移植関連死亡例は出ていないが、移植後のウイルス感染症や心筋障害は決して軽微な副作用とは言えない。欧米からの報告でも、感染症及び心合併症による移植関連死亡率は 10%前後と報告している。現段階では、本邦の移植例は 20 例に満た

ず、今後十分検討していく必要がある。

SSc に合併する間質性肺炎は SSc 患者の生命予後や QOL と密接に関連しているため、自己移植の有効性が示唆されたことは意義深い。今後、自己免疫疾患全体での疾患、病態に基づいた自己移植の評価を行う必要がある。

同種造血幹細胞移植領域ではミニ移植の導入など移植関連毒性はかなり軽減されてきたが、移植後の同種免疫反応による毒性は無視できない。特にこの自己免疫疾患領域においては移植後の同種免疫反応は不要であるため、Alemtuzumab のようにドナーおよびレシピエント双方の T リンパ球作用して毒性を軽減する薬剤の導入が不可欠である。また Alemtuzumab は樹状細胞にも作用し、抗原提示細胞もブロックし、また B リンパ球に作用することにより移植後の B 細胞リンパ腫の発症も抑制することが知られている。当薬剤は国内未承認薬であるが、対象となる患者が極めて限られ、多剤併用治療が前提の先端医療分野であることで企業治験は困難と判断し、この薬剤の国内移植医療領域に導入することを目的として、当研究班にて医師主導型臨床治験を計画した。既に 2 度の医薬品機構相談、治験届け提出を終え、症例登録も開始され、現在 1 例が登録されており、極めて順調な経過といえる。またこの医師主導型臨床治験を通して、新 GCP(good clinical

practice) に則った適応申請に耐えうる信頼性の高いデータを得るために、日本臨床研究支援ユニット(症例登録、データマネージメント、監査、治験関連文書準備)、日本医薬品安全性研究ユニット(当局報告用の有害事象報告書案の作成)、ナイフィクス(モニタリング、治験関連文書準備)、スタットコム(株)(統計解析)などの共同研究チームと共に治験実施体制を確立した。このような臨床試験実施体制の確立は医師主導型臨床治験だけでなく信頼度の高い臨床試験においてその成績を評価する上で必要不可欠であり、今回治験参加 6 施設と共に多施設共同臨床試験のモデルとなりうる。

E. 結論

自己免疫疾患に対する自己移植の有効性と安全性を検証した。またこの領域により安全な同種移植法を導入するために、必要不可欠な薬剤である Alemtuzumab の医師主導型臨床治験を計画し、既に症例登録を開始した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

分担研究者発表参照

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

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：難治性血液疾患に対する同種造血幹細胞移植は根治的治療の進歩は著しい。移植前処置に関しては、骨髄破壊的前処置から非破壊的処置、また骨髄破壊の程度を軽減した Reduced intensity stem-cell transplantation (RIST) が開発され、今まで移植対象とならなかった高齢者や臓器障害を持つ症例にも同種移植の機会を広げることが可能とした。また血液悪性疾患は高齢者に多く、化学療法での治癒は困難とされてきたが、RIST により治癒が期待できる可能性もあり、現在爆発的に RIST 症例が増加している。ドナーに関しては、HLA 一致血縁者ドナーは 2/3 の症例で見つからず、骨髄バンクを介した移植は、登録から移植までに 3~6 ヶ月かかり、移植が施行できない症例も実際存在する。一方、臍帯血は HLA2 座不一致までの移植が可能で、現在の日本さい帯血バンクネットワークの発展に伴い成人でも 90-95% の症例の移植を可能としている。

近年、ドナーに危険を及ぼすことなく速やかに入手できる臍帯血と移植前処置の軽減による副作用軽減という 2 つの利点を持ち合わせた臍帯血ミニ移植が行われるようになってきた。虎の門病院血液科では 2002 年 3 月から臍帯血ミニ移植を始め、2004 年 12 月までに 150 例の経験を積み重ねてきた(初回移植 131 例)。年齢中央値 55 歳(幅：17-79 歳)とかなりの高齢層に行われ、初回移植 131 例中 103 例が化学療法不応であった。全生存率は 32.4% で年齢、病期進行度を考えると良好な成績が得られた。通常臍帯血で問題となる移植片拒絶は 8.7% であった。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植術は、難治性血液疾患に対する根治的治療であるが、これまで骨髄破壊的移植術（フル移植）が主に若年者に対し施行されてきた。近年骨髄非破壊的移植術（ミニ移植）が、臓器障害を有する高齢者にも安全に施行可能なことが示されつつある。一方、造血幹細胞移植には細胞源として、骨髄細胞・末梢血幹細胞・臍帯血があるが、臍帯血を用いた骨髄非破壊的移植術の有効性と安全性は十分に研究されていなかった。

虎の門病院血液科では 2002 年 3 月から臍帯血ミニ移植を始め、2004 年 12 月までに 150 例の経験を積み重ねてきた。初回移植例は 131 例で年齢中央値 55 歳(幅：17-79 歳)とかなりの高齢層に行われ、初回移植 131 例中 103 例が化学療法不応であった。これらの症例につき検討を加えた。

B. 研究方法

症例数は 131 例。年齢中央値は 55 歳(幅：17-79 歳)。疾患は急性リンパ性白血病 14 例、ホジキン病 2 例、成

人 T 細胞性白血病 18 例、非ホジキンリンパ腫 23 例、再生不良性貧血 7 例、急性骨髄性白血病が 53 例、骨髄異形成症候群 6 例、慢性骨髄性白血病 4 例、骨髄線維症 1 例。103 例が化学療法不応症例であった。移植後観察期間が平均 11.9 ヶ月(0.4-28.6)。移植臍帯血細胞数は $2.8 \times 10^7/\text{kg}$ (1.73-5.2)、HLA 適合度は 6/6 一致 2 例、5/6 一致 19 例、4/6 一致 109 例、3/6 一致 1 例であった。

前処置はフルダラビン($25 \text{ mg}/\text{m}^2$ 5 日間)+メルファラン ($40 \text{ mg}/\text{m}^2$ 2 日間)+全身放射線照射 4 Gy が 17 例、フルダラビン($30 \text{ mg}/\text{m}^2$ 6 日間)+ブスルファン ($4 \text{ mg}/\text{kg}$ 2 日間)+全身放射線照射 4 Gy が 2 例であった。GVHD 予防はサイクロスポリン(CyA)単独が 97 例、タクロリムス(FK506)単独が 34 例であった。移植 1 日目から G-CSF を併用した。

<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

1 年全生存率は 32.4%で化学療法に感受性を持つ症例 28 例では 64%、化学療法不応例 103 例 29%であった。対象となった年齢層を考えると十分評価できる生存率と思われる。移植片拒絶は 8.7%に見られたが、十分な前処置で行われた移植と比較しても同等以上の生着率であった。しかし、移植後 100 日以内の早期死亡が 50%近く存在し、その原因は細菌、真菌、結核などの感染症が主体でいわゆる非再発死亡であった。移植後 9 日目前後に見られるなんらかの同種免疫反応と思われる非感染性の発熱、皮疹、体重増加、下痢(day 9 fever)が CyA 単独群で高率に見られ(67%)、MOF への進展症例や治療に使用するステロイド剤による感染症の惹起も問題となった。FK506 群では day 9 fever の発症が 30%まで低下し、早期死亡例も 10%代まで低下した。他に意識障害、痙攣などの中枢神経合併症、腸管合併症(GVHD、TMA)などが問題となった。

D. 考察

血縁者間同種移植においては、高齢者の移植において、ドナーも高齢化するため、幹細胞採取に対する安全性が問題となる。一方、非血縁者間移植では、寛解を維持することが難しいと考えられる高齢者の血液疾患症例において、移植までに時間がかかることが問題となる可能性が高い。さらに血縁者間、非血縁者間移植においては、慢性 GVHD が若年者に比べ高齢者では多くなり、QOL を極度に落とす場合が多い。臍帯血移植は成人でも高い確率で移植可能であること、緊急の移植にも対応できる利点を持つ。臍帯血ミニ移植は、生着が最大の問題と想定されたが、臍帯血を用いたフル移植と比較しても同等の生着率が示された。当初高い移植後早期の高い非再発死亡が問題であったが、免疫抑制を強化することにより、改善できる可能性があることが示された。今後、再発等の問題については長期の観察が必要である。また、day 9 fever や中枢神経

障害などの臍帯血移植独特と思われる合併症の原因究明とその対策が急務である。

E. 結論

臓器障害を持つ症例や高齢者でもひろく同種移植を提供できる臍帯血ミニ移植の有効性と安全性が示唆された。今後のさらなる検討が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyakoshi S, Taniguchi S. et al Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with advanced hematological diseases. Clin Cancer Res. 2004 Jun 1;10(11):3586-92.
- 2) Kishi Y, Taniguchi S. et al Early central nervous system complications after reduced-intensity stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2004 Aug;10(8):561-8
- 3) Maeda T, Taniguchi S. et al Disseminated tuberculosis following reduced-intensity cord blood transplantation for adult patients with hematological diseases. Bone Marrow Transplant. 2005, 35: 321.

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（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

「自己及び同種末梢血幹細胞移植による全身性エリテマトーデス（SLE）の治療に関する研究」

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：当施設ではこれまで全身性硬化症(SSc)7例、(全身性エリテマトーデス合併例1例を含む)、筋症状の乏しい皮膚筋炎1例、ウェゲナー肉芽腫症1例の計9例の自己免疫疾患患者に対し自己末梢血幹細胞移植(auto-PBSCT)を施行した。今回SScに合併する間質性肺炎(IP)に対する auto-PBSCT の有効性につき検討する事を目的とした。治療法について、CY2g/m²と G-CSF を用いて末梢血幹細胞採取を行った。採取した末梢血単核球は CliniMACS を用いて CD34 陽性細胞に純化した。移植前治療として CY200mg/kg を用いた。移植当日に 2x10⁶/kg 以上の CD34 陽性細胞を輸注した。解析を行った SSc6 例の平均年齢は 53.3 歳で男性が 2 例、女性が 4 例であった。移植 3 ヶ月後、12 ヶ月後のスキンスコアは全例で 25%以上の改善を示した。間質性肺炎について、PaO₂ は移植 3 ヶ月後、12 ヶ月後で有意に上昇していた。A-aDO₂ は移植 3 ヶ月後、12 ヶ月後にそれぞれ 3 例ずつ改善していた。%VC は移植 3 ヶ月後に 4 例、12 ヶ月後に 5 例で増加していた。DLCO の改善は移植 3 ヶ月後、12 ヶ月後ともに 1 例のみにとどまった。間質性肺炎のマーカーである KL-6 は移植 3 ヶ月後、12 ヶ月後ともに有意に低下した。肺の HRCT grading は移植 12 ヶ月後に有意に改善した。以上、SSc に合併する IP に対し auto-PBSCT は有効な治療であることが示唆された。

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
塚本 浩	〃	助手

2x10⁶/kg 以上の CD34 陽性細胞を輸注した。

移植後 1 年以上経過し、解析可能な IP 合併 SSc6 例を対象とし、移植前、移植 3 ヶ月後、12 ヶ月後の PaO₂、A-aDO₂、%VC、DLCO、KL-6、HRCT grading について比較した。HRCT grading は以下のごとく行った。1=pure ground-glass, 2= ground-glass more than reticular, 3=ground-glass equals reticular, 4=reticular more than ground glass, 5=pure reticular.

A. 研究目的

当施設ではこれまで全身性硬化症(SSc)7例、(全身性エリテマトーデス合併例1例を含む)、筋症状の乏しい皮膚筋炎(ADM)1例、ウェゲナー肉芽腫症1例の計9例の自己免疫疾患患者に対し自己末梢血幹細胞移植(auto-PBSCT)を施行した。今回SScに合併する間質性肺炎(IP)に対する auto-PBSCT の有効性につき検討する。

B. 研究方法

治療法について、CY2g/m²と G-CSF を用いて末梢血幹細胞採取を行った。採取した末梢血単核球は CliniMACS を用いて CD34 陽性細胞に純化した。移植前治療として CY200mg/kg を用いた。移植当日に

<倫理上の問題点に対する配慮>

本研究は学内の倫理委員会で承認を受けている。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

これまで auto-PBSCT を施行した自己免疫疾患患者 9 例につき移植関連死は認めなかった。

今回解析を行った SSc6 例の平均年齢は 53.3 歳で男

性が2例、女性が4例であった。移植3ヶ月後、12ヶ月後のスキンスコアは全例で25%以上の改善を示した。間質性肺炎について、PaO₂は移植3ヶ月後、12ヶ月後で有意に上昇していた。A-aDO₂は移植3ヶ月後、12ヶ月後にそれぞれ3例ずつ改善していた。%VCは移植3ヶ月後に4例、12ヶ月後に5例で増加していた。DLCOの改善は移植3ヶ月後、12ヶ月後ともに1例のみにとどまった。間質性肺炎のマーカーであるKL-6は移植3ヶ月後、12ヶ月後ともに有意に低下した。肺のHRCT gradingは移植12ヶ月後に有意に改善した。

D. 考察

難治性の自己免疫疾患に対するauto-PBSCTの安全性および有効性が欧米を中心に確認されつつあるが、SScの間質性肺炎に対する効果は未だ明らかにされていない。主な原因は欧米での解析がDLCOを中心になされていること、IPの進行例が多数を占めていた事などによると考えられる。

今回の検討ではIPの評価にPaO₂、KL-6、HRCT gradingを用いることでauto-PBSCTのIPに対する有効性を示すことが可能になったと考えられる。欧米の報告と同様、DLCOの改善は認められなかったが、DLCOの低下に関与する因子のうち、SScに伴う血管壁肥厚などによる肺動脈の末梢循環障害が十分に改善しなかった事が関与していたと推測される。

SScに合併するIPはSSc患者の生命予後やQOLと密接に関連しているため、IPに対するauto-PBSCTの有効性の示唆することが出来たことは大変意義深いと考えられる。IP合併SSc症例の蓄積とさらなる解析が望まれる。

E. 結論

SScに合併するIPに対しauto-PBSCTは有効な治療であることが示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamasaki S, Ohno Y, Taniguchi S, Yoshida T, Hayashi S, Ogawa H, Shimazaki C, Takahashi S, Kasai M, Wake A, Nishimura M, Tokunaga K, Gondo H, Takaue Y, Harada M, Mineishi S, for Japanese group for blood and marrow transplantation: Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation from two-or three-loci-mismatched related donors in adult Japanese patients with high-risk hematologic malignancies. Bone Marrow Transplant 33 : 279-289,2004
- 2) Haro T, Shimoda K, Kakumitsu H, Kamezaki K, Numata A, Ishikawa F, Sekine Y, Muromoto R, Matsuda T, Harada M : Tyrosine kinase 2 interacts with and phosphorylates receptor for activated C kinase-1, a WD motif-containing protein. J Immunol 173 : 1151-1157,2004
- 3) Nagafuji K, Aoki K, Henzan H, Kato K, Miyamoto T, Eto T, Nagatoshi Y, Ohba T, Obama K, Gondo H, Harada M : Cidofovir for treating adenoviral hemorrhagic cystitis in hematopoietic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant 34:909-914,2004

2. 学会発表

- 1) Harada M : Hematopoietic stem cell transplantation for treatment of acute myelogenous leukemia, solid tumors and autoimmune diseases. 25 Anniversary Seminar of Inje University Medical college, June 2,2004,Busan,Korea
- 2) 原田実根 : 骨髄移植療法の近未来、日本内科学会北陸支部第32回生涯教育講演会、2004年6月6日、金沢市
- 3) Harada M: Hematopoietic stem cell transplantation for treatment of solid tumors and autoimmune diseases. 2nd Annual Meeting of Asian Hematology Association, June 26,2004,Beijing, PR China
- 4) 長藤宏司、高瀬謙、平安山英穂、宮本敏浩、塚本浩、堀内孝彦、原田実根 : 難治性自己免疫性疾患に対する自己末梢血純化CD34陽性細胞移

- 植、第 41 回日本臨床分子医学会学術集会、2004 年 7 月 17 日、福岡市
- 5) Eto T, Tanimoto, Shimoda K, Yamaguchi T, Okuma T, Mizoguchi H, Omine M, Niho Y, Harada M : Prognostic Factors in Primary Chronic Myelofibrosis in Patients Aged Less Than 70 Years : A Report on 207 Patients with the Description of a Scoring system and Its Validation on 100 Other Patients. The 46th Annual Meeting of The American society of Hematology. December 4, 2004, San Diego, U.S.A
 - 6) Katagiri T, Shibata S, Furukawa T, Tsukada J, Nakao S, Wakano M, Muranaka E, Harada M : Incompatibilities of HA-1 and CD62L Polymorphic Adhesion Molecule Induce Graft-Versus- Leukemia Effect Rather Than GVHD Resulting in Long-Term Survival in HLA Identical Myeloablative Stem Cell Transplantation. The 46th Annual Meeting of The American society of Hematology. December 4, 2004, San Diego, U.S.A
 - 7) Yoshimoto G, Nagafuji K, Miyamoto T, Kamimura T, Ohno Y, Taniguchi S, Harada M : FLT3 Mutations in Normal Karyotype Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission Treated with Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. The 46th Annual Meeting of The American society of Hematology. December 4, 2004, San Diego, U.S.A
 - 8) Kamezaki K, Shimoda K, Numata A, Yoshie M, Yamamoto M, Takeda K, Matsuda T, Akira S, Ogawa K, Harada M : The Roles of Stat3 and ERK in G-CSF Signaling. The 46th Annual Meeting of The American society of Hematology. December 5, 2004, San Diego, U.S.A
 - 9) 吉田周郎、石川文彦、下田和哉、原田実根 : ヒト臍帯血細胞によるインスリン産生の再生、第 66 回日本血液学会総会、第 46 回日本臨床血液学会総会、2004 年 9 月 17 日、京都市
 - 10) 張華、石川文彦、吉田周郎、河野徳明、孔圓、深田光敬、下田和哉、大島孝一、安川正貴、原田実根 : 免疫不全マウスを用いたヒト臍帯血由来 T 細胞による異種 GVHD の作成、第 66 回日本血液学会総会、第 46 回日本臨床血液学会総会、2004 年 9 月 17 日、京都市
 - 11) 牟田毅、榎藤久司、加藤光次、衛藤徹也、渋谷恒文、上村智彦、林真、長藤宏司、宮本敏浩、福田隆浩、下田和哉、原田実根 : HLA 不一致の同種造血細胞移植後に合併した HHV-6 脳炎の 2 症例、第 66 回日本血液学会総会、第 46 回日本臨床血液学会総会、2004 年 9 月 17 日、京都市
 - 12) 高瀬謙、沼田晃彦、山崎聡、福田隆浩、長藤宏司、下田和哉、原田実根 : 自己末梢血幹細胞移植後の再発に対し同種移植を施行した悪性リンパ腫の 9 例、第 27 回日本造血細胞移植学会総会、2004 年 12 月 17 日、岡山市
 - 13) 福田隆浩、大野祐樹、衛藤徹也、谷本徹也、長藤宏司、青木健一、土持典子、下野信行、原田実根 : 同種造血幹細胞移植後の播種性トリコスボロン症の 5 例、第 27 回日本造血細胞移植学会総会、2004 年 12 月 17 日、岡山市
- 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（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

「難治性自己免疫疾患における骨髄非破壊的移植の安全性の検証」

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

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、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た。その安全性と有効性を評価するために、国立がんセンター中央病院で難治性自己免疫疾患患者を含む各種疾患に対するミニ移植の第Ⅰ相臨床試験を行い、得られた知見を、本班研究で企画する多施設共同臨床試験に反映させる。我が国の移植領域における臨床試験体制の基盤を確立するために、データ管理は厳正に行う。同時に、ミニ移植に伴う合併症に対する有効な治療開発も試みる。

A. 研究目的

難治性自己免疫疾患に対する同種造血幹細胞移植が注目されるが、治療関連合併症が多く発生する危険な治療であることが最大の難点となる。これに対して、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効果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、ミニ移植を行うことで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、難治性自己免疫疾患の患者治療におけるミニ移植の安全性と有効性を、厳正な多施設共同臨床試験を行って検証する。このためには、班研究試験の企画と運用に役立てることのできる、質の高い具体的なエビデンスを収集する必要がある、本分担研究を行うものである。当院における第Ⅰ相臨床試験を継続し、ミニ移植臨床試験の問題点などを班研究に提議する。現在までの研究結果から、ミニ移植にも多くの治療関連合併症が発生することが明らかとなっていった。特に、難治性自己免疫疾患患者では特異的な合併症が発生する恐れも高いため、本研究ではこの調査も行い治療の安全性を検証する。

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、造血器腫瘍や再生不良性貧血患者のうち、他の治療では治癒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。このうち、特に再生不良性貧血や難治性自己免疫疾患に造血器腫瘍を合併した患者に対するミニ移植を研究対象とした。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 μ g/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 3×10^6 個/kgの採取を目標にしてアフェ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どおりに行った。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ために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。同時に、臨床試験に関する院内教育も実施し、データセンターの整備も行った。

<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。本研究は、施設倫理審査委員会の承認を受けて実施する。

C. 研究結果

国立がんセンター中央病院における第Ⅰ相臨床試験は、2004年12月末の時点で合計265名の患者を登録した。高リスク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。

このうち、難治性自己免疫疾患の範疇に入る患者は計13名であり、現在、その臨床経過を観察中である。疾患は、再生不良性貧血(3名)、慢性関節リウマチ(2名)、潰瘍性大腸炎(2名)、mixed connective tissue disorder(MCTD, 1名)、尋常性乾癬(1名)、回帰性リウマチ(1名)、SLEとベーチェット病(1名)、ベーチェット病(1名)並びに大動脈炎症候群である。概して、急性GVHD、間質性肺炎を始めとする合併症の発症率は、通常の移植方法あるいは他疾患の患者と同程度であったことを示した。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て医療の均てん化を図り、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、むしろ同種免疫効果、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、この免疫効果を難治性自己免疫疾患の治療にも応用することが可能か否かを検証するが、今回、自己免疫疾患と造血器腫瘍の双方が寛解誘導された症例を観察しえたことは、今後も班研究を進めて、移植経験の極めて限られる難治性自己免疫疾患患者への適応拡大の妥当性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

難治性自己免疫疾患を対象とした末梢血幹細胞ミニ移植後の短期合併症は、通常の移植と比較して軽微であり、また他疾患でミニ移植を受けた患者と同等であった。同種免疫効果は、難治性自己免疫疾患の治療にも有用であ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。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

- 1) Kojima R, Kami M, Hori A, Murashige N, Ohnishi M, Kim SW, Hamaki T, Kishi Y, Tsutsumi Y, Masauzi N, Heike Y, Mori S, Kobayashi K, Masuo S, Tanosaki R, Takaue Y: Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation as an immunotherapy for metastatic colorectal cancer. *Transplantation*, 78:1740-1746, 2004.
- 2) Tanimoto TE, Saito A, Tanaka Y, Yamaguchi T, Tajima K, Karasuno T, Kasai M, Kishi K, Mori T, Maseki N, Morishima S, Miyakoshi S, Yamashita T, Ohno Y, Kim SW, Numata A, Kami M, Takaue Y, Mori S, Harada M: Graft-versus-host disease and clinical outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with bone marrow or blood stem cells. *Br J Haematol*, 125:480-493, 2004.
- 3) Imataki O, Kim SW, Kami M, Gotoh M, Komaba S, Kasai M, S Hashino S, Naito K, Masuda M, Anan K, Teshima H, Togitani K, Inoue T, Nishimura M, Adachi Y, Fukuhara T, Yamashita T, Uike N, Ko-

bayashi Y, Hamaguchi M, Higuchi M, Kawakami K,
Takaue Y: A nationwide survey of deep fungal in-
fections and fungal prophylaxis after hematopoietic
stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant,
33:1173-1179, 2004.

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

厚生労働難治性疾患克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

「SLE など難治性自己免疫疾患に対する 自家、同種造血幹細胞移植の安全性および有効性の検討に関する研究」

分担研究者 三森 明夫 国立国際医療センター 第一病棟 部長

研究要旨：SLE において、再生不良性貧血は稀かつ難治性であり、早期の治療介入が必要と考えられた。とくに幹細胞移植治療に適したものと考えられる。

A. 研究目的

SLE における難治性病態を分析し、幹細胞移植の適応病態を検討する。

B. 研究方法

2004 年に入院治療した症例において、SLE に起因した再生不良性貧血の 1 症例を分析し、過去の類似した自験 4 症例の病歴を考察した。

C. 研究成果

症例は、47 才女性。1992 年に SLE を発症し、他院で治療されていた。ループス腎炎が悪化し、1999 年透析導入となった。2003 年 4 月より、貧血進行と血小板減少出現し、薬剤性の抑制は否定されたが、ステロイド薬に反応がなかった。2004 年 3 月の骨髓像は、赤芽球、巨赤芽球ともに認めず、蛋白同化ホルモンにも反応せず、輸血を反復する状態で、7 月に当院（国立国際医療センター）膠原病科に転院となった。骨髓再評価で、赤芽球、巨赤芽球は認めず、循環血液中に抗 HLA 抗体が検出され、不適合血小板は輸注後ただちに消失した。HLA 適合血小板の輸注を反復したが、血小板寿命は 7 日以下であった。シクロスポリンに反応せず、敗血症が難治性となって 12 月に死亡した。過去の自験 SLE における再生不良性貧血 4 例では、3 例が治療に反応せず、感染症または肺出血で死亡、1 例がステロイド+シクロフォスファミド+血漿交換によって回復した。蛋白同化ホルモンの効果は一時的にみられた。

D. 考察

検討した症例の病態は、早期のシクロスポリン導入が必要であり、これに反応しなければ抗胸腺（リンパ球）ガンマグロブリン治療、さらに造血幹細胞移植を行なうことが望ましかったと考えられたが、治療開始時期を逸したものと思われる。過去の自験例においてシクロフォスファミド併用の有効例があったので、この大量使用と幹細胞移植を組み合わせる治療は、試みる意義があると思われた。

E. 結論

SLE において、再生不良性貧血は稀かつ難治性であり、幹細胞移植治療の適応病態と考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kimura H, Komatsuda A, Sawada K, Mimori A, Baba S, Minota S: Rapidly progressed secondary amyloidosis in a patient with mixed connective tissue disease. *Int Med* 43:878-882, 2004
- 2) Kochi Y, Yamada R, Suzuki A, Harley JB, Shirasawa S, Sawada T, Bae S-C, Tokuhira S, Chang X, Sekine A, Takahashi A, Tsunoda T, Ohnishi Y, Kaufman KM, Kang CP, Kang C, Otsubo S, Yumura W, Mimori A, Koike T, Nakamura Y, Sasazuki T, Yamamoto K: A functional variant in

FcRH3, encoding Fc Receptor Homolog3, is associated with rheumatoid arthritis and several auto-immunities. Nature Genet 2005 (in press)

2. 学会発表

- 1) 大川雅子, 青塚新一, 長汐千秋, 狩野俊和, 伊藤健司, 三森明夫: 関節リウマチ患者における血中抗環状シトルリンペプチド抗体価の経時的変動. 第48回日本リウマチ学会総会 岡山, 4月, 2004
- 2) 長汐千秋, 松田寿久, 狩野俊和, 伊藤健司, 青塚新一, 三森明夫: 狭窄を伴わず拡張のみで発症した高安動脈炎の一例. 第48回日本リウマチ学会総会 岡山, 4月, 2004
- 3) 長汐千秋, 松田寿久, 狩野俊和, 伊藤健司, 青

塚新一, 三森明夫: 血管炎による難治性皮膚潰瘍の治療. 第48回日本リウマチ学会総会 岡山, 4月, 2004

- 4) 狩野俊和, 松田寿久, 長汐千秋, 伊藤健司, 青塚新一, 三森明夫: CMVに伴う血小板減少. 第48回日本リウマチ学会総会 岡山, 4月, 2004

H. 知的財産の出願

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（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

「難治性膠原病における自家、同種造血幹細胞移植の適応に関する研究」

分担研究者 當間重人

独立行政法人 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター リウマチ性疾患研究部 部長

研究協力者 渡辺淳子

独立行政法人 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター リウマチ性疾患研究部 研究員

研究要旨：難治性膠原病に対する造血幹細胞移植療法については、その有効性の報告がある一方、無効例・再発例や有害事象発生の報告もあり、その適応に関して一定の指針は示されていないのが現状である。平成 16 年度は難治性膠原病における自家・同種造血幹細胞移植療法に関する指針づくりに有用と思われる全身性エリテマトーデス、強皮症、関節リウマチにおける同療法に関する EBM の検索を行った。Medline を用いて、1996～2004 年の報告を拾い出し、エビデンスレベルによる評価を行った。検索し得た 38 論文の大部分は、症例報告やケーススタディであったが、一部メタアナリシスやランダム化比較試験も抽出することができた。

A. 研究目的

いわゆる膠原病に対する治療はステロイド薬や免疫抑制薬を中心とした薬物療法により、疾患活動性の抑制や生命予後の改善をもたらすことができるようになった。しかしながら治療抵抗症例も少なくないこと、治癒とよべる症例はまれであること、これら薬物療法による副作用の問題があることなど、膠原病治療における問題点は多々残っている。他方、造血幹細胞移植による膠原病治癒症例の報告は、難治性膠原病治療において極めて有力な治療となりうることを示すものである。しかしながら、無効例、再発例あるいは死亡を含めた有害事象の発生も報告されており、その適応に関してはその是非も含めて慎重に検討されるべきである。本研究では、「難治性膠原病に対する造血幹細胞移植療法」の位置づけについてエビデンスを広く収集することにより、コンセンサスや指針づくりに有用な情報をまとめることを目的としている。

B. 研究方法

研究計画は以下の 3 つに分けられているが、平成 16 年度は 3) を遂行した。

1) 難治性膠原病の定義に関するアンケート調査

2) 難治性膠原病における造血幹細胞移植の適応に関するアンケート調査

3) 難治性膠原病における造血幹細胞移植療法の EBM に関する研究

Medline において Mesh 検索 (Mesh term : haemato-poietic stem cell, transplantation, Scleroderma, systemic · lupus erythematosus, systemic · arthritis, rheumatoid) し、下記のようなエビデンスレベルの評価に汎用される分類を用いてレベルを提示した。

- I metaanalysis, systematic review
- II 1 つ以上のランダム化比較試験
- III 非ランダム化比較試験
- IV 分析疫学的研究 (コホート研究や症例対照研究)
- V 記述的研究 (症例報告やケースシリーズ)
- VI 患者データに基づかない専門委員会や専門家個人の意見

<倫理面への配慮>

公表されている論文を取扱う研究であり、倫理面に問題はない。

C. 結果

38 論文を抽出、評価することができた。研究デザインのエビデンスレベルとしては、Ⅰが 3、Ⅱが 2、Ⅲが 0、Ⅳが 1、Ⅴが 33、Ⅵが 0 であった。

D. 考察および E. 結語

疾病及び治療法の特殊性からみていわゆるエビデンスレベルの高い研究デザインは困難とも思われるが、治験としての比較試験は広く行われ始めている。次年度以降は、EBM 集作成のための論文検証を継続し、日本語抄録の附記を追加する予定である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

「SLE など難治性自己免疫疾患に対する
自家、同種造血幹細胞移植の安全性及び有効性の検討に関する研究」

分担研究者 神田 善伸 東京大学医学部附属病院 無菌治療部助手

研究要旨：Campath-1H の薬物動態の解析

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植の最大の合併症は移植片対宿主病(GVHD)である。白血病などに対する治療の際にはこの GVHD の反応によって腫瘍細胞も攻撃し、再発を減少させるという利益も得られるが、再生不良性貧血などの自己免疫性・非腫瘍性疾患に対する移植においては、GVHD の発症を予防することが治療成績の改善につながる。そこで、我々はアレムツズマブに注目した。アレムツズマブはリンパ球などの細胞の表面に存在する CD52 に対するモノクローナル抗体である。移植前処置と併用することによって、拒絶と GVHD の両方を予防する薬剤としても注目されている。移植前に投与されたアレムツズマブはまずホストのリンパ球を抑制し、さらに移植後も有効血中濃度が維持されるため、ドナーのリンパ球も抑制し、GVHD を予防する。本研究の目的はアレムツズマブを用いることによって再生不良性貧血に対する移植を安全に行うことが可能かどうかを検討することである。

B. 研究方法

輸血依存性のやや重症または重症再生不良性貧血患者で、免疫抑制療法が無効であった症例を対象とし、HLA 一致の血縁・非血縁ドナーから同種骨髄移植を行う。前処置にアレムツズマブを併用することによって同種造血幹細胞移植を安全に行うことが可能であることを検討する。また、前処置薬投与後の薬物動態として、アレムツズマブの血清中濃度、ならびにリン酸フルダラビンの活性代謝物、シクロフォスファミドの血漿中未変化体濃度について検討する。主要評価項目は移植後 60 日以内に生着し、かつ grade II 以上の GVHD

が発症していない症例の比率とする。

C. 研究結果

平成 15 年度に作成した臨床試験計画書、同意説明文書について、平成 16 年 2 月 26 日に医師主導臨床試験の実行に関して、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構との治験相談を行い、指摘された事項について、平成 16 年度に試験計画書について必要な修正を加えた。その後、症例報告書の作成、データベースの構築(日本臨床試験支援ユニットに委託)、医薬品機構への医師主導治験実施の相談、各施設の審査機関での試験の承認を経て、平成 16 年 11 月に治験届を提出した。平成 17 年 1 月に治験を開始し、既に第 1 症例の登録を行った。治験は多施設共同で行われ、主任研究者および分担研究者の施設が参加する。臨床治験の定期モニタリング、データ管理は日本臨床試験支援ユニットに委託する。平成 18 年度に施設訪問監査を行い、データの品質保証を行う。

D. 考察

本臨床試験は改正 GCP(good clinical practice)に則って医師主導治験として行うことにより、より信頼性の高いデータを得るとともに、本試験で品質保証されたデータに基づいて適応承認申請を行い、多くの国民に利益をもたらす。

E. 結論

本試験の結果として、アレムツズマブを用いることによって同種造血幹細胞移植の安全性が高まることが示されれば、他の自己免疫疾患に対しても同種造血幹