

200824046A

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業

H19-がん臨床-一般-019

<研究課題名>

治療関連合併症を減少させて同種造血幹細胞移植後の
生存率の向上を目指す標準的治療法の開発研究

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 福田 隆浩

(所属機関 国立がんセンター中央病院)

平成 21 (2009) 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業

H19-がん臨床-一般-019

<研究課題名>

治療関連合併症を減少させて同種造血幹細胞移植後の
生存率の向上を目指す標準的治療法の開発研究

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 福田 隆浩

(所属機関 国立がんセンター中央病院)

平成 21 (2009) 年 4 月

【 目 次 】

I. 総括研究報告

- P1～4 福田 隆浩 / 国立がんセンター中央病院
『治療関連合併症を減少させて同種造血幹細胞移植後の生存率の向上を目指す
標準的治療法の開発研究』

II. 分担研究報告

- P5～6 谷口 修一 / 国家公務員共済組合連合会虎の門病院
『臍帯血を用いたミニ移植の安全性向上に関する研究』
- P7～10 松井 利充 / 神戸大学大学院
『急性 GVHD 治療薬 MMF の至適投与法確立に関する研究』
- P11～13 高見 昭良 / 金沢大学医学部附属病院
『重症または難治性移植片対宿主病に対するミコフェノール酸モフェチル療法
-過剰炎症性サイトカインの吸着除去による急性移植片対宿主病治療開発-』
- P14～15 神田 善伸 / 自治医科大学附属さいたま医療センター
『造血幹細胞移植後の真菌感染症予防対策
(ボリコナゾールとイトラコナゾールの無作為割付比較試験)』
- P16～18 鈴木 律朗 / 名古屋大学医学部
『造血幹細胞移植領域の新規薬剤の使用に関する調査研究』
- P19～20 豊嶋 崇徳 / 九州大学病院
『慢性 GVHD に関する基礎的研究』
- P21～23 日野 雅之 / 大阪市立大学大学院
『移植片対宿主病に対する免疫抑制剤の効果の解析』
- P24～25 池亀 和博 / 兵庫医科大学
『同種造血幹細胞移植後のウイルス感染に対する
ホスカルネットの安全性と有用性に関する検討』
- P26～27 萩原 将太郎 / 国立国際医療センター
『造血幹細胞移植患者の長期フォローアップの実態調査』
- P28～30 畑中 一生 / りんくう総合医療センター市立泉佐野病院
『骨髄破壊的前処置を用いた同種移植時の低用量 ATG を組み合わせた
GVHD 予防法の検討』
- P31～37 山口 拓洋 / 東京大学医学部附属病院
『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』
- III. P38～44 研究成果（論文発表）の刊行に関する一覧
- IV. P45～49 学会発表（国内・海外）に関する一覧
- V. 研究成果の刊行物（論文別刷）
- VI. 資料提供：「造血幹細胞移植患者の長期フォローアップに関する実態調査」

研究要旨

移植片対宿主病 (GVHD) や感染症などの治療関連合併症は、同種造血幹細胞移植成績の向上には克服すべき重要な課題である。GVHD 治療薬である抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン (ATG) やミコフェノール酸モフェチル (MMF)、サイトメガロウイルス (CMV) 感染症治療薬であるホスカルネットナトリウム水和物 (FCN) などの薬剤は、海外では標準治療として広く用いられているが、国内では造血細胞移植分野における保険適応がない。本研究の目的は、これらの薬剤の我が国における適応外使用の現状を全国調査により明らかにし、我が国独自のエビデンスを確立することにより適応拡大を目指す。

A. 研究目的

GVHD や感染症などの治療関連合併症は、同種造血幹細胞移植成績の向上には克服すべき重要な課題である。海外では、GVHD の予防・治療薬として ATG や MMF が、また CMV 感染症に対しては FCN が標準治療薬の一環として広く用いられており、安全性・有効性に係るランダム化比較試験のエビデンスが蓄積されている。国内では、これらの薬剤の造血細胞移植分野における保険適応はないものの、重症の GVHD や感染症に対して適応外使用される頻度が増加し、適応拡大への要望が患者団体や移植医の間からも高まっている。しかし我が国では、対象患者が年間数千人と少なく当該企業のメリットも小さいため、治験による適応拡大が行われる見込みはない。

そこで本研究の目的は、これらの薬剤の我が国における適応外使用の現状を全国調査により明らかにし、効能追加に直結する厳正な臨床研究を行い、日本人におけるエビデンスを確立することで適応拡大を図る。さらに、当該企業、行政、日本造血細胞移植学会と協働し、本研究結果と共に、国内外での使用状況と海外論文などの客観的データを総括し、2 課長通知に基づいてこれらの薬剤の移植領域での効能追加、適応拡大の承認を得るための申請データ作成を目指す。この過程で、我が国の標準治療を確立させる。

抗がん剤を始めとする薬剤承認においては、標準的治療薬の根拠を海外データに頼ることも多いが、GVHD などの同種免疫反応や薬物代謝のパターンは人種により大きく異なることが知られており、海外の臨床試験結果を日本人にそのまま当てはめるのは困難である。薬物動態検査も含めた本研究の詳細な解析は、これらの薬剤の我が国における至適用法・用量や安全性・有効性に関する貴重なエビデンスとなる独創的なものである。また造血幹細胞移植患者に対する栄養管理に関する研究は、日本では今までほとんど行われておらず、移植後の治療関連合併症を減少させる画期的な方法と考える。

本研究で行われる臨床研究のエビデンスを基盤にして、企業、行政、日本造血細胞移植学会が一体となり、これらの薬剤の移植領域での効能追加、適応拡大の承認を促進する新たなシステムのモデルを構築することは画期的と考える。

B. 研究方法

【1】薬剤使用状況全国調査

日本における MMF (分担: 鈴木)、FCN (分担: 池亀・鈴木)、ATG (分担: 畑中・鈴木) の適応外使用の現状および実際の用法・用量や安全性・有効性に関する情報を、造血細胞移植学会データベースを基盤とし全国アンケート調査を行った。

【2】GVHD・感染症に関する臨床試験

臨床統計家（分担：山口）の関与のもとに下記の臨床試験を行っている。

a) ATG

「非血縁者間同種骨髄移植におけるフルグラビン、静注ブスルファンおよび低用量 ATG による骨髄非破壊的前処置の安全性・有効性に関する多施設共同研究」（分担：福田）を作成し症例登録中である。

b) MMF

「GVHD 予防における MMF の至適投与法確立に関する薬物動態検査を用いた臨床試験（MMF 1 日 3 回投与による GVHD 予防の安全性・有用性の検討）」が進行中である（分担：松井）。高齢者における非血縁者間臍帯血ミニ移植後のタクロリムス(TAC)+ MMF による GVHD 予防法の安全性・有用性に関する検討を行った（分担：谷口）。また「ステロイド抵抗性 GVHD に対する MMF の有効性と安全性を検討する多施設共同非盲検第 II 相臨床試験」（分担：高見）を作成した。

c) ポリコナゾール(VRCZ), イトラコナゾール(ITCZ)

「造血幹細胞移植後 GVHD 発症患者における VRCZ または ITCZ 投与時の深在性真菌症発症予防効果（有効性と安全性）を検討する多施設共同無作為化非盲検臨床試験」（分担：神田）を作成し症例登録中である。

【3】造血幹細胞移植患者に対する栄養管理に関する研究

血糖管理と栄養療法の意義について後方視的に解析した結果を基にして「厳格血糖管理下における脂肪乳剤非投与群と投与群のランダム化第 II 相臨床試験（NST01 試験）」および「自家移植患者における synbiotics 非投与群と投与群のランダム化第 II 相臨床試験（NST02 試験）」・「造血細胞移植後の耐糖能に関する前方視的モニタリング研究（NST03 試験）」（分担：福田・金）を作成し、症例登録中である。

【4】その他の研究

1) 造血細胞移植後の GVHD に関する基礎的研究（分担：豊嶋）、2) 免疫関連遺伝子多型の解析（分担：高見）、3) 難治性消化管急性 GVHD に対するステロイド動注療法の有用性に関する研究（分担：日野）、4) 同種移植後の長期フォローアップ体制に関する実

態調査（分担：萩原）。

＜倫理面への配慮＞

本研究を実施するにあたっては、ヘルシンキ宣言、米国ベルモントレポート等の国際的倫理原則、「臨床研究に関する倫理指針」（平成16年厚生労働省告示第459号）にのっとり、対象患者の人権を最大限に尊重してから行うこととする。説明同意文書を二部作製して対象患者本人に渡したうえで、内容を極力分かり易い言葉で説明し文書による同意を得る。この際に、患者の費用負担が増えることはないこと、この研究への参加は自由で参加しなくても不利益は受けないこと、この研究へ参加した場合でもいつでもやめられること、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守することも説明する。既に実施されている臨床試験と同様に、綿密な治療計画に基づいて ICH-GCP の精神に準拠した研究計画書を作成し、倫理審査委員会の承認を得て臨床試験登録を完了させた後に行うこととする。

C. 研究結果

【1】薬剤使用状況全国調査

本邦の血縁者間移植で、MMF は 314 例で使用されていた。MMF を GVHD 予防に用いた 162 例では急性 GVHD (II-IV) が 29% と低率で、急性 GVHD 治療として MMF を用いた 93 例での GVHD 改善率は 50% であった。本邦の血縁者間移植で、CMV に対して 320 例で FCN が使用されていた。61% がガンシクロビル (GCV) などの前治療歴があり、その他は造血能不十分が主な投与理由であった。CMV 感染症 68 例に対する FCN 治療投与での改善率は 65%、早期投与での CMV 抗原血症改善率は 86% であった。本邦の血縁者間移植および非血縁者間骨髄移植で ATG を用いた 177 例について、現在、解析中である。

【2】GVHD・感染症に関する臨床試験

a) ATG

「低用量 ATG を用いた非血縁骨髄ミニ移植試験」は 9 施設の IRB で承認され、既に 5 例（予定登録数 27 例）が登録されている。

b) MMF

「薬物動態検査を用いた MMF による GVHD 予防試験」は既に 41 例が登録され、MMF の 1 日分 3 経口

投与法や Day 30 以降の継続・漸減の重要性について明らかにした。また高齢者における臍帯血ミニ移植後に TAC+MMF 予防を用いることにより、移植後早期の非再発死亡が減少し、生着率が高くなることを明らかにした。

c) VRCZ, ITCZ

「GVHD 発症患者における深在性真菌症発症予防試験」は 10 施設の IRB で承認され、1 例目（予定登録数 66 例）が登録されている。

【3】造血幹細胞移植患者に対する栄養管理に関する研究

造血幹細胞移植患者においても厳格血糖管理が感染症や GVHD のリスクを減少させることを明らかにした。厳格血糖管理や栄養管理に関する 3 試験が進行中で、NST01 試験は既に 33 例（予定登録数 80 例）、NST02 試験は 6 例（予定登録数 76 例）、NST03 試験は 44 例（予定登録数 80 例）が登録されている。

H. 考察

MMF と FCN の薬剤使用状況全国調査は血縁者間移植を対象としていたことを考慮すると、国内の造血幹細胞移植患者での推定使用例数は各 1000 例以上と予想された。両薬剤とも有害事象は極めて軽微で、高い有効性と安全性が明らかになった。MMF の一日投与量は様々であったが、急性 GVHD 予防効果や GVHD 治療として用いた場合の改善率とも欧米と比較して遜色のない結果であった。前向き試験として行った「薬物動態検査を用いた MMF による GVHD 予防試験」の結果、高い臨床効果が期待される MMF の血中濃度を維持するためには 1 日分 3 経口投与が必要であった。また海外でも MMF の使用頻度が高い臍帯血ミニ移植において、TAC+MMF を用いた GVHD 予防が移植後早期の非再発死亡を減少させ生着率を高めるという有望な結果を得た。

CMV 感染に対する第一選択薬は GCV であるが、GCV と同等の抗ウイルス効果を持ち造血抑制の副作用が少ない FCN は海外では標準治療として用いられている。近年、FCN の適応外使用例が急増しており、既に造血能が不十分であったり、GCV 投与後の骨髄抑制が主な投与理由であった。特に造血回復が遅延しやすい臍帯血移植では FCN の必要性は高く、移植領域での適応拡大が望まれる。FCN の適応拡大について、厚労省・PMDA とともに計 5 回面談を行

い、本調査結果と海外のエビデンスを基に適応拡大の申請を行う予定である。

ICU 領域では厳格血糖管理により感染症が減少するというエビデンスがあるが、本研究により同種造血幹細胞移植後も厳格血糖管理により感染症や GVHD が減少することを明らかにした。

本研究により、同種移植後の GVHD や感染症に関する我が国独自のエビデンスを確立し、オーファン領域における薬剤の適応拡大承認を促進する新たなモデルシステムを構築することは極めて重要である。

E. 結論

GVHD や感染症などの治療関連合併症は、同種造血幹細胞移植成績の向上には克服すべき重要な課題である。海外では、ATG、MMF、FCN などの薬剤が GVHD や感染症に対する標準治療として広く用いられているが、我が国では対象患者が年間数千人と少ないため造血幹細胞移植領域での適応拡大が行われる見込みはない。そこで本研究の目的は、これらの薬剤の我が国における適応外使用の現状を全国調査により明らかにし、効能追加に直結する厳正な臨床研究を行い、日本人におけるエビデンスを確立することで適応拡大を図る。

日本における MMF、FCN、ATG の使用状況全国調査を行ったところ、予想以上に多くの症例で適応外使用されていた。血縁者間移植のみで 300 例以上の MMF に関するデータを収集し、海外の報告と遜色のない GVHD 予防・治療効果と高い安全性を確認した。高齢者に対する臍帯血ミニ移植では、MMF+TAC を用いた GVHD 予防により早期非再発死亡の減少と高い生着率が可能となった。また薬物動態検査の結果、MMF 1 日分 3 経口投与により、高い臨床効果が期待される血中濃度を維持できることを明らかにした。FCN 投与量は様々であったが、特徴的な腎障害の頻度は少なく、GCV とほぼ同等の有効性が明らかになった。既に厚労省・PMDA とともに計 5 回面談を行い、本調査結果と海外のエビデンスを基に FCN の移植領域での適応拡大の申請を行う予定である。

ICU 領域では厳格血糖管理により感染症が減少するというエビデンスがあるが、本研究により同種造血幹細胞移植後も厳格血糖管理により感染症や GVHD が減少することを明らかにした。

本研究により、同種造血幹細胞移植後の GVHD や感染症に関する我が国独自のエビデンスを確立し、治療関連合併症を減少させることにより移植後の生存率向上を目指す。

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

『 臍帯血を用いたミニ移植の安全性向上に関する研究 』

研究分担者 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

臍帯血ミニ移植は、適切な血縁・非血縁ドナーが得られない場合の代替同種移植療法として、拡がっているものの、移植後早期の非再発死亡が高頻度である。その原因として、臍帯血移植特有の移植後早期の重篤な同種免疫反応（生着前免疫反応、PIR）と、種々の感染症の制御が必須である。虎の門病院のデータの後方視的検討の結果、タクロリムス（TAC）とミコフェノール酸モフェチル（MMF）による強力なGVHD予防が移植後短期の予後を改善すること、及びヒトヘルペスウイルス-6（HHV-6）による大脳辺縁系脳炎を抗ウイルス薬のホスカビル（FCV）によって制御できる可能性が示された。MMF・FCV共に国内では保険未収載であり、前向きな多施設共同臨床研究が必要である。

A. 研究目的

移植前処置毒性を減じたミニ移植は、従来の骨髄破壊的移植療法が実施不可能であった患者群に対しても適応でき、同種移植療法の対象者が増加している。さらに臍帯血バンクの確立で90%以上の患者さんに幹細胞源である臍帯血が調達でき、その両者を組み合わせた臍帯血ミニ移植は、難治性血液疾患に治癒をもたらしうる治療法として有望であると同時に、近年の移植件数の飛躍的な増加に最も寄与している。しかしながら、移植後早期の重篤な合併症による早期死亡が多く、特に臍帯血特有の生着前免疫反応（PIR）や、免疫不全状態から引き起こる感染症の制御が重要である^{1,2}。PIRはGVHD予防法の強化によって制御できる可能性が示唆されており³、多くの臍帯血移植の報告でカルシニューリン阻害剤にMMFが併用され、少ない非再発死亡率が報告されている⁴。また、HHV-6による大脳辺縁系脳炎（HHV-6LE）は、同種移植後に発症する感染症として知られているが⁵、臍帯血移植後に特に頻度が高く、それに対する適切な対処方法は未だ確立されていない⁶。抗ウイルス薬のガンシクロビルやFCVが有効であるとの報告が成されている⁷。そこで本研究では、虎の門病院で実施された臍帯血ミニ移植データを後方視的に解析し、PIRに関してはMMFの有無について、HHV-6LEに関してはその臨床像の解析とFCVの効果と有効性について検討することとした。この後方視的研究成果を、これから行う前向き臨床試験の基礎データとすることを目的とした。

B. 研究方法

- ① GVHD予防としてのMMFの有効性について
虎の門病院で2005年12月から2008年9月までにTAC+MMFをGVHD予防に用いた臍帯血ミニ移植を行った造血器疾患患者47名（TAC+MMF群）を、対照群として、2004年1月から2006年10月までにTAC単独によるGVHD予防を用いた臍帯血ミニ移植を行った造血器疾患患者40名（TAC単独群）を用いて、それぞれの好中球回復、非再発死亡、再発を比較した。
- ② HHV-6LEの臨床像の解析とFCV治療の効果
虎の門病院で2006年1月から2007年12月までに臍帯血ミニ移植を行った造血器疾患患者139名を対象とし、HHV-6LEの頻度、発症に影響する因子、転帰とFCV治療の効果について解析した。

<倫理面への配慮>

解析対象例の個人情報、情報収集後に直ちに連結不能な暗号化がなされ、当該分担研究者によって厳重に管理された。

C. 研究結果

- ① GVHD予防としてのMMFの有効性について
 1. 患者背景：TAC+MMF群、TAC単独群それぞれ年齢；62（21-72）歳、60.5（56-69）歳、男女比；31/16、31/9、疾患高リスク例；34（72%）、27（68%）で、両群間に有意差を認めなかった。
 2. 好中球回復：回復前死亡と生着前再発を競合因子

として cumulative incidence 法によると、移植後 60 日までの生着達成率は TAC+MMF 群 87.2%、TAC 単独群 70%であった ($P<0.05$)。

3. 非再発死亡：再発を競合因子とする cumulative incidence 法によると、TAC+MMF 群・TAC 単独群はそれぞれ移植後 28 日時点で 2%、17.5% ($P<0.05$)、移植後 100 日時点で 24%、27.7% (N.S.) であった。

4. 再発：非再発死亡を競合因子とする cumulative incidence 法によると、TAC+MMF 群・TAC 単独群はそれぞれ移植後 28 日時点で 8.5%、10% (N.S.)、移植後 100 日時点で 17%、15% (N.S.) であった。

5. TAC+MMF 群の死因：観察期間中に 26 名が死亡し、うち非再発死亡が 14 (54%) であった。内訳は非感染性肺合併症 8 名、GVHD 3 名、感染症 2 名、生着不全 1 名であった。11 名は移植後 100 日以内の早期に死亡した。重症 PIR に起因する死亡は認めなかった。

② HHV-6LE の臨床像の解析と FCV 治療の効果

1. 患者背景：全 139 名の年齢中央値は 52 (17-82) 歳、男性 91 (65%) 名、疾患高リスク例が 117 (84%) 名であった。GVHD 予防は ciclosporin 単独 7 名、TAC 単独 78 名、TAC+MMF 54 名であった。移植歴を有する 63 名を含んだ。

2. HHV-6 辺縁系脳炎 (HHV-6LE) 発症頻度：11 名で発症し、移植後 60 日時点での cumulative incidence は 7.2%であった。

3. HHV-6LE 発症に影響する因子：単変量解析で $P<0.1$ の有意な因子は抽出されなかった。

4. HHV-6LE の転帰：全 11 名が FCV 50-100mg/kg で治療され、9 名に臨床症状の改善を認めた。2 名は重症肺合併症のため評価不能であった。4 名が生存し、残り 7 名は 2 名が再発、3 名が敗血症、2 名が非感染性肺合併症で死亡した。生存期間中央値は 32 (7-346) 日であった。生存の 4 名はすべて FCV を移植後 12 日以内の早期に投与が開始されていた。

D. 考察

① GVHD 予防としての MMF の有効性について

TAC+MMF 群において、移植後超早期である 28 日以内の非再発死亡が、TAC 単独群に比して有意に減少することが分かった。死因分析で、重症な PIR に起因する死亡が認められず、MMF による PIR の十分な制御が有効であることが示唆された。再発の頻度は、両群でほぼ同等であり、MMF によるより

強力な免疫抑制により、短期的には再発が必ずしも増加しないことが示唆された。一方、移植後 100 日時点での非再発死亡は両群間に差が認められず、移植後超早期を乗り切った後の非感染性合併症、特に肺合併症の克服が最終的な移植成績向上に必要であることが示唆された。

② HHV-6LE の臨床像の解析と FCV 治療の効果

臍帯血ミニ移植は、骨髄や末梢血幹細胞移植と比べて有意に HHV-6LE の発症頻度が高いことが明らかになった。今回の解析では、発症を予測する因子は抽出できず、発症高リスク群を事前に知ることが難しいことが示された。FCV による治療は、脳炎に対しては有効であることが示され、脳炎が直接の死因とはならなかった。FCV を移植後早期から投与開始した患者で生存例が得られていた点は、今後の臍帯血ミニ移植における FCV の予防的投与の有効性を示唆するものとして興味深い。

E. 結論

MMF の使用により、移植後超早期の非再発死亡を減少できる可能性が示され、臍帯血ミニ移植の安全性を高めるために有効な方法であることが示唆された。MMF は国内で頻用される methotrexate よりも粘膜毒性が少なく、認容性に優れると同時に感染症などの合併を抑えることが期待され、高齢者や全身状態不良例の安全性を高める有望な薬剤と考えられた。また、FCV は、臍帯血ミニ移植後に高頻度に合併する HHV-6LE に十分な治療効果を発揮することが示された。Ganciclovir と比べて骨髄抑制の副作用が少なく、臍帯血ミニ移植後も比較的 safely 使用できることから、移植成績を向上させる有望な薬剤であると考えられた。両薬剤が、今後本邦に導入されより多くの患者群に利益をもたらすことができるよう、多施設による前向き試験が必要である。

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

『急性 GVHD 治療薬 MMF の至適投与方法確立に関する研究』

研究分担者 松井 利充 神戸大学大学院医学研究科/内科学講座・血液内科学分野 教授

研究要旨

近年、同種造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病(GVHD)予防薬として、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)の有用性が報告されており、本邦においてもその使用頻度は高まりつつある。しかし、未だその標準的投与方法は確立されておらず、また多くの臨床研究において移植後 30 日までの投与が規定されているのみである。この度我々が行った複数の臨床試験により、高い臨床効果が期待される MMF の血中濃度を維持するためには、1 回投与量の増量ではなく移植後 30 日間 1 日 3 回の投与を行う必要があると考えられた。また当施設の症例に対する後方視的な解析から、少なくとも移植後 60 日間 'pre-emptive therapy' として MMF の継続もしくは漸減投与を行うことにより、Grade II 以上の急性 GVHD への進展が有意に抑制出来るものと考えられた。今後、生着後早期の移植片対宿主反応予測因子の同定と、それに基づく至適 MMF 投与方法の確立が、同種移植成績のさらなる向上につながるものと期待される。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植後急性 GVHD は、皮疹・黄疸・下痢等を主徴とする症候群であり、移植後の予後や QOL を左右する重要な移植関連合併症の一つである。その予防法として、シクロスポリン(CyA)あるいはタクロリムス(FK506)を基礎に、メトトレキサート(MTX)や抗胸腺抗体(ATG)等の追加投与が一般的に行われてきたが、近年その強力な免疫抑制効果と副作用が少ない点等から、MMF が、MTX の代替薬として、国内外において注目されている。

MMF は、消化管粘膜・肝臓・血液などでミコフェノール酸(MPA)に加水分解された後、選択的にリンパ球増殖を抑えることにより、免疫抑制効果を発揮する薬剤である。従来使用されていた MTX と比較し、急性 GVHD に対する予防効果は同等であるが、粘膜障害等の副作用が少なく、また生着不全を抑制し移植片生着までの期間を短縮させる可能性が報告されている。しかし、その標準的投与方法は、未だ確立されていない。

海外からの報告によれば、高い MPA のトラフ値あるいは C_{ss}(Concentration steady state)を維持することが、高い臨床効果に繋がるものと期待される。しかし我々がこれまでに行った薬物動態 (PK) 解析の結果からは、一般的に用いられている投与方法 (15mg/kg×2 回/day)では、同種造血幹細胞移植の移

植後早期において、これらの数値目標を達成できないことが明らかとなった。そこで当施設では、PK 解析に基づいた至適 MMF 投与方法確立のため、2 つの臨床試験(承認番号: 第 400 号、第 180035 号)を連続して実施した。前者の臨床試験では、分 2 投与のまま各個人において 1 回投与量の増量を行う増量試験が行われたが、結果として目標とする AUC の上昇には至らず、投回数増加により高い平均血中濃度(C_{ss})を維持する戦略が必要であると考えられた。従って後者の臨床試験では、移植後 30 日間 1 回 1000mg×3 回/日の継続内服が行われた。前者の臨床試験(A 群)と比較しながら、分 3 投与方法(B 群)が MPA の血中濃度上昇に与える影響を確認すると同時に、分 3 投与方法の安全性および有用性についても検証した《研究 1》。

さらに、これまで報告されてきた多くの臨床研究プロトコールでは、移植後 30 日間 MMF を継続投与することは規定されているが、30 日以降の MMF 投与方法については明確に定められたものはない。今回我々は、当施設において移植後急性 GVHD 予防のため MMF 内服を行った患者において、移植後 30 日で MMF 内服を中止した患者群(C 群)と 30 日以降漸減投与を行った患者群(D 群)とを後方視的に比較し、MMF 漸減投与の安全性および有用性についても検討した《研究 2》。

B. 研究方法

《研究1》

対象患者は、A群11名(年齢中央値:53才、骨髄破壊的前処置患者:8名、骨髄非破壊的前処置患者:3名)、B群17名(年齢中央値:52才、骨髄破壊的前処置患者:8名、骨髄非破壊的前処置患者:9名)。B群では若干臍帯血移植患者の割合が多く、A群で6名(54.5%)、B群で11名(64.7%)となっている。A群では、MMFを分2投与のまま1回15mg/kgより内服開始。移植後2・9・16日目に行ったPK解析にて、AUC_{0-12h} 30-60 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ に至らなければ、1回5mg/kgの単位で1日最大投与量3000mgまでの増量を行った。B群では、1回1000mgの固定量で分3投与が行われている。

《研究2》

対象患者は、2003年12月以降、神戸大学医学部附属病院血液内科において同種造血幹細胞移植後急性GVHD予防のためMMF内服を行い、評価可能であった41名。C群は、移植後30日でMMF内服を中止した25名(年齢中央値:43才、骨髄破壊的前処置患者:16名、骨髄非破壊的前処置患者:9名)。D群は、移植後30日以降漸減投与を行った9名(年齢中央値:53才、骨髄破壊的前処置患者:8名、骨髄非破壊的前処置患者:8名)。臍帯血移植患者は、C群で15名(60.0%)、D群で8名(50.0%)であった。MMFの内服は、いずれの群においても、移植後30日間1日最大投与量3000mgまでの間で、分2あるいは分3投与のいずれかで行われている。30日以降も継続・漸減投与を行ったD群では、移植後60日前後でのMMF投与の中止を目標に、以下の4つの移植片対宿主反応(予測因子)を臨床的指標としながら、適宜MMF投与量の漸減を行なった。移植片対宿主反応予測因子として①HLA DNA型1座以上不一致を、臨床的指標として②移植後30日目におけるstage1皮膚GVHDの発症(GradeI以上の急性GVHD)、③末梢血好酸球数500/ μl 以上、④37.5°C以上の非感染性発熱、を重視した。

研究1・2のいずれにおいても、MMF投与の安全性については、NCI-CTCAE ver.2.0によるGrade3以上の重篤な①口腔粘膜障害および②消化管毒性の発症を、また③サイトメガロウイルス(CMV)の再活性化や④原疾患の再発についても、比較・評価した。

急性GVHD予防に対するMMF投与の有用性については、①移植後30日までのGradeI-IV急性GVHD累積発症率を、②移植後100日までのGradeII-IV急性GVHD累積発症率を解析し、比較・評価した。

＜倫理面への配慮＞

MMFは現在、同種造血幹細胞移植後急性GVHD予防薬としては、保険未承認の薬剤である。従って、その使用に当たっては、当施設における機関審査委員会(IRB)で承認の得られた同意説明文書を患者に渡し、文書および口頭による十分な説明のもと、患者の自由意志によるMMF使用についての同意を、文書にて得た上で実施した。またデータ収集を行い文章化する際には、患者個人が特定されないような十分な配慮を行った。

C. 研究結果

《研究1》

PK解析結果:A群では、各測定日のAUCが目標値以下であったため、ほぼ全例において投与量の増量が行われており、移植後9日目で1回投与量の平均値は19.4mg/kg、16日目で23.7mg/kgとなっている。しかしこのような増量にもかかわらず、AUCの増加は見られず、移植後2、9、16日目においてそれぞれ15.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、15.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、13.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。一方B群では、各測定日におけるAUCとA群におけるAUCとの間に有意差は見られないものの、1日の平均血中濃度を示すC_{ss}やトラフ値についてはA群と比較して有意に上昇しており、移植後2、9、16日目においてそれぞれC_{ss}はA群vs. B群 = 1.3 vs.2.2 $\mu\text{g/ml}$ ($p = 0.006$)、1.28 vs.1.92 $\mu\text{g/ml}$ ($p = 0.039$)、1.12 vs.2.18 $\mu\text{g/ml}$ ($p = 0.003$)、トラフ値は0.08 vs.0.54 $\mu\text{g/ml}$ ($p < 0.001$)、0.17 vs.0.65 $\mu\text{g/ml}$ ($p = 0.003$)、0.18 vs.0.56 $\mu\text{g/ml}$ ($p = 0.01$)であった。特に、いずれの群でも1日総投与量が約3000mgとなる移植後16日目においても、B群でのC_{ss}やトラフ値は有意に上昇していることから、1回投与量ではなく1日投与回数を増やすことにより、高いMPAの血中濃度を維持することが可能であると考えられた。

安全性および有用性の評価:いずれの群においても重篤な口腔粘膜障害の合併は見られなかった。Grade3以上の消化管毒性を、A群では6名(54.5%)に、B群では10名(58.8%)に認めたが、MMF内服

によるものではなく移植前処置の影響によるものと考えられた。CMVの再活性化、すなわちCMV抗原血症については、A群では4名(36.4%)に、B群では14名(82.4%)に認められ、B群において高率であった。一因として、B群では臍帯血移植患者の割合が大きいことも影響していると考えられた。原疾患の再発については、A群3名(27.3%)、B群5名(29.4%)であり、現在までのところ分3投与による再発リスクの有意な上昇は認められていない。

移植後30日目におけるGradeI以上の急性GVHD累積発症率は、A群63.6%、B群29.4%であった($p=0.053$)。また、移植後30日以降100日までのGradeII以上の急性GVHD累積発症率は、A群36.4%、B群5.9%であり($p=0.042$)、分3投与により高いMPAの血中濃度を維持できたB群において、重篤な急性GVHDの発症が有意に抑制された。

《研究2》

D群におけるMMF投与期間の中央値は、64.5日(50-94日)であった。

安全性の評価：移植後30日でMMF内服を中止したC群において、1名のみ口腔粘膜障害を認めたが、30日以降漸減投与を行ったD群も含め、いずれの群においても重篤な口腔粘膜障害の合併は見られなかった。またGrade3以上の消化管毒性については、移植後30日までにC群では11名(44.0%)に、D群では10名(62.5%)に認めたが、30日以降では軽快しており、C群D群いずれにおいても認められなかった。すなわち、MMF継続内服によると思われる消化管毒性は見られなかった。CMVの再活性化については、C群19名(76.0%)、D群12名(75.0%)といずれの群においても高率であったが、その発生率において有意差は見られなかった。CMV抗原血症はいずれもガンシクロピルの投与により制御可能で、CMV感染症の発症には至らなかった。原疾患の再発については、C群5名(20.0%)、D群4名(25.0%)であり、現在までのところMMF継続内服による再発リスクの有意な上昇は認められていない。

急性GVHD予防における有用性：GradeI以上の急性GVHD累積発症率は、移植後30日目でC群45.3%、D群43.8%、移植後100日目でC群72.1%、D群62.5%($p=0.634$)であり群間差は見られなかった。しかし、移植後30日以降100日までのGradeII

以上の急性GVHD累積発症率は、C群42.3%、D群12.5%であり($p=0.044$)、MMFの漸減投与は移植後30日以降の重篤な急性GVHDへの進展を有意に抑制した。またC群において、移植後60日以内にGradeII以上の急性GVHDを発症した2名の患者に対して行った、MMFの治療的再投与は有効であった。

D. 考察

重篤な急性GVHDの発症予防あるいは生着不全予防など、高い臨床効果が期待される高いMPAの血中濃度を維持するためには、MMF1回投与量の増量ではなく1日投与回数の増加(分3投与)が有効であることが、本研究より明らかとなった。実際、海外で報告されているPKパラメータの推奨値 $C_{ss} > 2.5\mu\text{g/ml}$ あるいはトラフ値 $> 1.0\mu\text{g/ml}$ を、A群では9.1%であるのに対しB群では52.9%の症例で達成することが可能であった。

これら移植後30日までの1日投与回数の増加、あるいは移植後30日以降の継続的なMMFの内服は、重篤な消化管毒性等の合併症の増加もなく、安全に行えるものと考えられた。移植後30日までに見られた消化管毒性の大部分は、下痢によるものである。当施設で過去急性GVHD予防のためMTXを用いた症例群においては、移植後30日までのGrade3以上の下痢の発症率は44.4%であり、A群B群あるいはC群D群合わせた発症率と比較し特に有意差が見られないことから、移植前処置による影響が強いものと予想される。また通常下痢は一過性であり、期間中MMF投与の減量および中止の必要はなかった。本研究において、CMVの再活性化が高率に見られた理由の一つとして、臍帯血移植患者の割合が多いことも挙げられる。今後特に、臍帯血移植時のMMF使用の際には、ガンシクロピルの予防的あるいはホスカルネットの積極的投与も検討すべきであろう。

移植後30日までの分3投与は、GradeII以上の重篤な急性GVHD発症を有意に抑制することが出来た。さらに、移植後30日以降MMFの継続内服・漸減投与により、GradeII以上の重篤な急性GVHDへの進展を有意に抑制することが出来た。すなわち、移植後30日までの分3投与による急性GVHD発症の'prophylaxis'と、移植後30日以降の継続投与による重篤な急性GVHDへの進展阻止を目的とした'pre-emptive therapy'との組み合わせにより、

MMF 投与による最大限の臨床効果を引き出すことが可能であると考えられた。漸減投与に要する期間については、今後も検討を行っていく必要がある。通常 GradeII 以上の重篤な急性 GVHD の発症は、本研究においては、全例移植後 60 日までに見られており、従ってその間十分な免疫抑制効果を得るためにも、移植後最低 60 日まで MMF の継続内服を行うことは極めて妥当と考えられる。また、このような MMF の継続内服は、移植後 100 日以降での慢性 GVHD 発症に対する予防効果も期待され、対象患者の長期追跡により、今後これらの臨床的有用性についても検証していく必要がある。

E. 結論

同種造血幹細胞移植後の急性 GVHD 予防薬 MMF は、重篤な副作用の少ない安全な薬剤である。本邦において使用可能な MMF の剤型は経口薬であるため、全身状態の悪化等による内服の中断が研究当初は懸念されたが、全例で移植片生着に至るまで内服を継続することが可能であった。吸収効率は消化器症状の有無にかかわらず高く、MMF の内服が出来れば、急性 GVHD に対する一定の予防効果を発揮するものと思われる。また、重篤な肝障害を有する患者においても、MPA の AUC はさほど影響を受けない点から、臨床上有用性は高いことが示唆された。

移植後 30 日間 MMF の 1 日 3 回投与を行い、かつ移植後 30 日以降も継続内服あるいは漸減投与を行うことで、重篤な急性 GVHD 発症のみならず生着不全の予防に対しても高い臨床効果が期待される。すなわち、移植後 30 日間の急性 GVHD 発症に対する 'prophylaxis'、および移植後 30 日以降の重篤な急性 GVHD への進展阻止を目的とした 'pre-emptive therapy' という 2 つのストラテジーにより、至適 MMF 投与法は確立されるものと考えられる。継続投与の期間についてはさらに検討を行っていく必要があるが、本研究の結果からは、移植後 60 日前後が一つの目安となりうる。また MMF の移植後 60 日までの継続内服は、100 日以降の慢性 GVHD 発症予防にも繋がる可能性があり、出来るだけ早期に多施設共同試験に基づいた臨床的エビデンスを蓄積してゆく必要がある。

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

『重症または難治性移植片対宿主病に対するミコフェノール酸モフェチル療法
-同種造血細胞移植治療成績向上を目的とした免疫関連遺伝子多型解析-』
研究分担者 高見 昭良 金沢大学医学部附属病院/輸血部 准教授

研究要旨

がん監視機構や自己免疫疾患の疾患感受性・感染免疫・同種移植への影響が示唆され、TaqMan PCR法で解析可能な免疫関連遺伝子多型を解析し、同種移植後転帰との関連を後方視的に解析した。対象は、HLA-A/B/C/DRB1 一致非血縁者間骨髄破壊的前処置骨髄移植を受けた前移植歴の無い血液がん患者とそのドナー(145 ペア)。NKG2D 遺伝子多型解析を行い、HNK1ハプロタイプ陽性(高NK活性) vs. 陰性(低NK活性) で比較検討した。再発低リスク群では、HNK1 陽性ドナーを有する患者の生存率(OS)・移植関連死亡(TRM)は有意に優れていた。これは多変量解析でも確認された。一方、再発高リスク群では、このような影響はみられなかった。次に、FCGR3A 遺伝子多型解析を行い、158V ハプロタイプ陽性(高 ADCC) vs. (低 ADCC)で比較検討した。再発高リスク群では、158V 陽性ドナーを有する患者の再発率は低かった($P=0.08$)が、TRMは有意に高く($P=0.02$)、OSの差はなかった。多変量解析でも同様であった。一方再発低リスク群では FCGR3A 多型の影響はみられなかった。以上から、免疫関連遺伝子多型解析は、同種造血細胞移植治療成績向上に有用と考えられた。

A. 研究目的

サイトカインや先天免疫、ガンマグロブリンレセプターなど免疫関連遺伝子には、免疫誘導能の強弱に影響する1塩基多型(SNP)がしばしば認められる。最近の研究から、そのような遺伝子多型が、自己免疫疾患やがん・重症感染症の起こりやすさ(疾患感受性)や治りやすさ(治療感受性)、臓器移植の成否に影響することが明らかとなってきた。同種造血細胞移植は、血液腫瘍に対する免疫療法としての側面を持ち、移植成績を低下させる主な原因は重症移植片対宿主病(GVHD)および致死性感染症である。したがって、がん監視機構・自己免疫疾患発症・感染免疫に影響する免疫関連遺伝子多型が、同種造血細胞移植にも何らかの形でかかわっている可能性は十分に考えられる。

本研究の目的は、がん監視機構・自己免疫疾患発症・感染免疫・臓器移植への影響が既に示されている免疫関連遺伝子多型を対象に、非血縁者間同種骨髄移植成績との関連を検討することである。患者(ホスト)・ドナーDNAを用いた多型解析と後方視的検討により、急性または慢性GVHD・生存・再発・感染症・生着不全との関連を明らかにし、今後の移植成

績の向上を目指している。本研究計画の特徴として、TaqMan PCR法(1時間で約100検体の多型解析が可能)が確立している既知の1塩基遺伝子多型(SNP)に限定しているため、解析が短時間で済み、比較的速やかに結論を導き出せるという利点がある。今回は、FCGR3A(自己免疫疾患・感染免疫・リンパ腫に対する分子標的治療効果に関連)・NKG2D(消化器腫瘍の疾患感受性・腎移植後腎症に関連)各遺伝子多型に着目し、解析した。

B. 研究方法

対象

HLA-A/B/C/DRB1 一致非血縁者間骨髄破壊の前処置骨髄移植を受けた前移植歴の無い血液がん患者とそのドナー(145 ペア)。

試料(DNA)と臨床情報

日本骨髄移植推進財団(日本骨髄バンク)検体・データ保存事業で収集された非血縁者間同種骨髄移植患者・ドナーのDNAおよび臨床情報を使用した。

免疫関連遺伝子多型解析

TaqMan SNP 遺伝子型解析法により、患者・ドナーの免疫関連遺伝子多型を決定した。解析は、TaqMan probe (ABI 社) により ABI PRISM 7900HT 機を用いて行った。

統計解析

患者・ドナー遺伝子多型の同種造血細胞移植成績に対する影響を、エクセル (マイクロソフト社) ・オリジンプロ (ライトストーン社) を用いて統計学的に解析した。

<倫理面への配慮>

本研究は、患者・ドナーの同意と、日本骨髄バンクおよび金沢大学医学系研究科の倫理委員会の審査・承認を得た上で実施された。

C. 研究結果

NKG2D 遺伝子多型解析

HNK1 ハプロタイプ陽性(高 NK 活性) vs. 陰性(低 NK 活性) で比較検討した。再発低リスク群では、HNK1 陽性ドナーを有する患者の生存率(OS)・移植関連死亡(TRM)は、HNK1 陰性ドナーから移植を受けた患者より有意に優れていた(3 年 OS, 77% vs. 51%, $P=0.01$; 3 年 TRM, 20% vs. 42%, $P=0.02$)。これは多変量解析でも確認された。再発低リスク群の OS・TRM・再発における HNK1 ドナーのハザード比は、それぞれ 0.44 ($P=0.01$)・0.44 ($P=0.02$)・0.71 ($P=0.61$)であった。一方、再発高リスク群では、このような影響はみられなかった。急性・慢性 GVHD に関しては、再発リスクを問わず、NKG2D 遺伝子多型との関連はみられなかった。また、患者 NKG2D 遺伝子多型と移植後転帰の関連性もみられなかった。

FCGR3A 遺伝子多型解析

158V ハプロタイプ陽性(高 ADCC) vs. 陰性(低 ADCC)で比較検討した。再発高リスク群では、158V 陽性ドナーを有する患者の再発率は、158V 陰性ドナーから移植を受けた患者より低かった(3 年再発率, 22% vs. 48%, $P=0.08$)が、TRM は有意に高かった(43% vs. 12%, $P=0.02$)。結果として、OS に差はみられなかった(3 年 OS, 34% vs. 46%, $P=0.76$)。再発高リスク群の TRM・再発における 158V ドナーのハザード比は、それぞれ 3.53 ($P=0.051$)・0.44

($P=0.11$)であった。一方、再発低リスク群では、このような影響はみられなかった。急性・慢性 GVHD に関しては、再発リスクを問わず、FCGR3A 遺伝子多型との関連はみられなかった。また、患者 FCGR3A 遺伝子多型と移植後転帰の関連性もみられなかった。

D. 考察

移植ソースが単一で、血縁者間骨髄移植やさい帯血移植より GVHD の発症頻度が高く、HLA と臨床情報を含む十分なデータベースを有する非血縁者間同種骨髄移植患者は、本研究の解析対象に適している。そこで、本研究は、非血縁者間同種骨髄移植患者・ドナーを対象に、NKG2D および FCGR3A 各遺伝子多型と移植成績との関連を検討した。その結果、再発低リスク群において、ドナー NKG2D 遺伝子多型が OS および TRM に影響することが明らかとなった。さらに、再発高リスク群において、ドナー FCGR3A 遺伝子多型が TRM・再発率に影響することも示された。今後他の免疫関連遺伝子多型 (Fc ガンマレセプター IIa・Fc ガンマレセプター IIIb・IL-8・IL-17A・IL-17F・MPO・CYP・MBL・TLR-1・TLR-2・TLR-4) の解析も予定している。

非血縁者間骨髄移植では、HLA が DNA レベルで完全に一致するなど同一条件のドナーが複数見いだされることも少なくない。この場合、血液型・性別・年齢・体重・地域性だけでドナーを選んでいるのが現状である。Second cohort 以降で免疫関連多型と移植成績の関連性が実証できれば、将来的に、免疫関連遺伝子多型解析が至適ドナーを選択するための有益な情報となり、非血縁者間同種骨髄移植の治療成績向上が期待できると考えられる。また、患者・ドナーの遺伝子多型からイベント発現を予測し、適切な防御策を講じるなどの利点も考えられる。このような、免疫関連遺伝子多型解析を利用した治療成績向上の試みは、血縁者間移植やさい帯血移植、さらに今後開始予定の非血縁者間末梢血幹細胞移植にも応用可能と考えられる。さらに、本研究計画の特徴として、解析遺伝子を、自己免疫疾患発症・がん監視機構・感染免疫・臓器移植成否への関与が報告され、TaqMan PCR 法(1 時間で約 100 検体以上の多型解析が可能)が確立している既知の SNP に限定している。したがって、検体があれば短期間で結論が得られ、成果を臨床へ速やかに還元できるという利点

がある。

E. 結論

同種造血細胞移植患者・ドナーの免疫関連遺伝子多型解析により、移植成功率が最も高くなる最適ドナーを選べるだけでなく、移植後合併症を予測し、適切に対処できるようになる可能性が示唆された。1987年免疫抑制剤シクロスポリンの登場により、同種造血細胞移植治療成績は劇的に改善した。しかしその後目覚ましい進歩はなく、同種造血細胞移植患者の6割が依然不幸な転帰を辿っている。同種造血細胞移植、特に骨髄バンクやさい帯血バンクからの移植では、HLA適合性や、さい帯血移植の場合保存細胞数など、同一条件のドナーが複数見いだされることも多い。しかし、その中から、最高の移植成功率が期待できるドナーを見いだす方法は確立していない。移植に用いる造血細胞は、患者を救おうとするドナー（さい帯血の場合母親）の善意によって提供される。造血細胞移植自体が原因となる死亡を回避し、移植成功率を高めようとする今回の試みは、ドナーの理解も得られやすいと考える。免疫関連遺伝子多型解析は、同種造血細胞移植治療のプレイクスルーになると期待される。

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

『造血幹細胞移植後の真菌感染症予防対策(ポリコナゾールとイトラコナゾールの無作為割付比較試験)』

研究分担者 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

研究要旨

真菌感染症は同種造血幹細胞移植後の重篤な合併症のひとつである。特に GVHD を発症した患者に対してステロイドを投与している患者にアスペルギルス症の発症頻度が高い。そこで、アスペルギルス症をカバーする予防的抗真菌剤投与戦略を構築することが求められている。本研究では同種造血幹細胞移植後に GVHD を発症した患者を対象として深在性真菌感染症予防としての VRCZ と ITCZ の有効性と安全性を比較検討することを目的とした無作為割付比較試験を実施する。H19 年度からプロトコールを作成し、H20 年にプロトコールが完成。既に複数の施設の倫理委員会の承認を終え、臨床試験を開始した。

A. 研究目的

造血幹細胞移植は、主に造血器疾患を対象として、大量の抗がん剤および放射線照射による骨髄破壊的前処置の後、多能性造血幹細胞を輸注して宿主造血能の再構築をはかる治療法である。造血幹細胞の提供者によって、自家移植と同種移植に分類されている。同種移植における免疫反応は宿主がドナー由来の移植片を拒絶する方向と、ドナー由来の移植片が宿主を攻撃する方向に働く可能性がある。後者の反応は移植片対宿主病(GVHD)と呼ばれ、同種移植後の最大の合併症である。GVHD は直接的に臓器障害を生じるだけではなく、GVHD 自体による、あるいは GVHD に対する免疫抑制剤の投与による易感染性がしばしば致死的な感染症を引き起こす。なかでも真菌感染症は頻度の高い移植後合併症である。カンジダ症はフルコナゾールの予防投与がルーチンに行われるようになって減少したが、現在最も問題になっているのはアスペルギルス症である。特に GVHD を発症した患者に対してステロイドを投与している患者にアスペルギルス症の発症頻度が高い。そこで、アスペルギルス症をカバーする予防的抗真菌剤投与戦略を構築することが求められている。欧米ではイトラコナゾール (ITCZ) の静注用製剤および液剤が一定の効果を有することが示されており、欧州の一部の国では予防投与の適応を取得している。一方ポリコナゾール(VRCZ)は2002 年より欧米で使用されている新規アゾール系

抗真菌薬であり、従来の薬剤より幅広い抗真菌スペクトルと侵襲性アスペルギルス症に対する従来の標準的な治療を上回る臨床効果が認められている。そこで、本研究では同種造血幹細胞移植後に GVHD を発症した患者を対象として深在性真菌感染症予防としての VRCZ と ITCZ の有効性と安全性を比較検討することを目的とした無作為割付比較試験を実施する。

B. 研究方法

同種造血幹細胞移植(幹細胞ソース、前処置、ドナーの血縁・非血縁、ドナーリンパ球輸注の有無を問わない)後に、グレード2以上の急性GVHDあるいはブレドニゾロン換算で0.3 mg/kg/dayの副腎皮質ステロイドの投与を要する慢性GVHDを発症した16歳以上の患者を対象とする。急性および慢性GVHDの診断は臨床診断あるいは各施設で施行の病理診断に基づいて行う。登録時点ではEORTC基準でpossible、probable、provenの活動性の深在性真菌症を有していないことを条件とする。

データセンターは登録された患者をITCZ群とVLCZ群に無作為に割り付ける。いずれの群においても原則として経口剤による治療を開始するが、経口投与が不可能、または静注が適切と判断された患者については注射剤による治療を可能とする。ITCZの投与量は内用液の場合は1回2.5mg/kgを1日2回、静注の場合は1日1回200mgとする。VLCZ

の投与量は錠剤の場合は体重 40kg 以上の患者に対しては 1 回 150mg または 200mg を 1 日 2 回、体重 40kg 未満の患者に対しては 1 回 100mg を 1 日 2 回とし、静注の場合は 1 回 3mg/kg または 4mg/kg を 1 日 2 回点滴静注とする。予防投与開始後 60 日を経過したときにプロトコル治療は完了とする。

主要評価項目は投与開始後 60 日目における深在性真菌症発症予防成功率とし、発症予防の成功の定義は、深在性真菌症の発症を来さないこと（深在性真菌症の診断は EORTC 基準を用い、proven あるいは probable infection を深在性真菌症の発症とする）、生存していること、60 日目まで、規定どおりの抗真菌剤投与が継続されていること（治療完遂率 80%以上（治療日数 48 日以上）を継続とみなす）とする。Selection design において ITCZ の深在性真菌症予防率を 70%、VRCZ を 80%と仮定し、有効な治療群を正しく選択する確率を 80%と設定すると、各群で 27 人が必要となる。そこで 20%の脱落例を見込んで目標登録症例数を片群 33 例、両群で 66 例とした。

<倫理面への配慮>

本試験への参加については、本人から書面により同意が取得できることを条件とする。未成年者については本人および代諾者から書面による同意を取得する。

C. 研究結果

現在、上記のコンセプトに基づいて、プロトコル、説明同意文書、症例報告書を完成し、研究参加施設の倫理委員会の審査を行っている。すでに複数の施設で承認を得たため、臨床試験を開始した。

D. 考察

H20 年度に参加各施設で倫理委員会の審査を受け、H20 年度後半には臨床試験を開始した。対象患者が GVHD 発症患者に限定されるため、症例の蓄積は容易ではないが、多施設共同試験として行うことにより、2 年間での登録完遂を目標とする。

E. 結論

無作為割付比較試験によって同種造血幹細胞移植後の深在性真菌症予防という重要な分野における新たなエビデンスを産み出すことを目的とし、H19 年

度から H20 年度にかけてプロトコルの作成を行った。その過程においても各施設の代表者の意見を取り入れながら行うことによって、症例の登録が期待しやすいデザインとなっている。研究計画は順調に進行し、H20 年中に臨床試験を開始することができた。解析結果を手にするまでには数年間を要するが、造血幹細胞移植をより安全に行うために重要な臨床試験であると考えている。

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

『造血幹細胞移植領域の新規薬剤の使用に関する調査研究』

研究分担者 鈴木 律朗 名古屋大学医学部/造血細胞移植情報管理学講座 准教授

研究要旨

造血幹細胞移植領域で承認を必要とする薬剤 (MMF および foscarnet) の使用状況を、日本造血細胞移植学会の移植全国登録とあわせて把握することが本研究の目的である。昨年度より開始したアンケート調査を本年度は集計した。本邦の血縁者間造血幹細胞移植で、MMF は 314 例、foscarnet は 344 例で使用されており、使用状況を解析した。MMF 予防投与例では、II 度以上の急性 GVHD は 29% と低く抑えられており、治療投与例での急性 GVHD 改善度は 50% と良好な成績であった。CMV 感染症に対する foscarnet は、治療投与での改善度は 65% で、早期投与での抗原血症改善度は 86% に達した。どちらの薬剤も有害事象は極めて軽微であり、高い有効性と安全性が明らかとなった。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植は、難治性の白血病やリンパ腫に対する標準的な治療法である。しかしながら一方で、治療関連合併症による移植関連死亡が一定の割合で発生する。GVHD や感染症に対しては、数種類の保険承認薬が存在するが、既存の承認薬のみですべての GVHD や感染症がコントロールできるわけではなく、これら合併症により生命が失われることも稀ではない。こういった一連の合併症が克服できるならば移植治療の生存率は向上し、更には治癒をもたらし可能性のある移植治療の適応疾患の拡大が可能となる。

GVHD の予防・治療薬および難治性ウイルス感染症の領域では、本邦では未承認でも海外では幅広く使用されている薬剤があり、これらを日本でも使用できるようにする必要がある。本邦でも個人輸入や適応外使用などによって使用されている例がある。厚生労働省は、移植医療の根幹となる同種免疫反応には人種差があるため我が国独自のエビデンスを求めており、これを把握して集計・解析することが保険承認をめざす第一歩となる。

本研究の目的は、これらの薬剤のうち特に重要性の高い免疫抑制剤 MMF と抗ウイルス剤 foscarnet について、我が国での使用実態および効果・有害事象を後方視的に把握することである。さらに、製造企業、行政、日本造血細胞移植学会と協働し、他の分担研究者の研究成果とともに、海外論文などの客観的データと

あわせて、2 課長通知に基づいてこれらの薬剤の移植領域での効能追加、適応拡大の承認取得を目指す。この過程で、我が国の標準治療を確立させる。これらの薬剤が我が国でも承認されれば、難治性血液腫瘍に対する有効な治療法の確立につながり、国民の健康に資することになる。またこの研究を通じて、移植領域で必要な適応外医薬品を早期に臨床導入し、市販後の薬剤有害事象の収集や治療の適正化を図るために効率的な情報収集システムのモデルを構築することが可能となる。

B. 研究方法

調査対象医療施設は、本邦で造血細胞移植を実施している施設とする。調査対象となるデータは移植に関する既存の臨床データと予後に関するデータであり、検体収集や新たな測定は行わない。各施設に対し郵送でアンケートを行う。アンケートは 2 回方式で行い、初回アンケートは、現在まで行われた同種移植に対し MMF および foscarnet を使用した経験の有無と症例数を調査する。「使用経験有り」の施設の症例については日本造血細胞移植学会の移植登録一元管理プログラム (TRUMP) に登録のデータを用い、移植情報の詳細を TRUMP から抽出する。TRUMP に既に MMF および foscarnet の投与歴が記録されている例は、自動的に 2 回目のアンケートに含められる。

2 回目のアンケートは MMF および foscarnet 使用

歴のある症例に対してのみ行われ、以下に示す使用の詳細を調査する。以下に調査項目を示す。

(MMF)

- ・ 前治療について(CMV に対する Ganciclovir 等 抗生剤の使用の有無)
- ・ 予防投与か治療的投与か、治療投与の場合対象は急性 GVHD か慢性 GVHD か
- ・ 投与量 (1 回量、一日量)
- ・ 投与期間
- ・ 併用治療 (CyA, FK506, Steroid, その他)
- ・ 有害事象の有無とその内容 (特に血球減少、消化管毒性に関して)
- ・ 投与量変更の有無 (有害事象による・よらない)
- ・ 治療効果 (GVHD の改善や併用薬減量)
- ・ MMF 治療を中止したときはその理由
- ・ MMF 治療後の原病の再発の有無
- ・ MMF 治療後の生存・死亡

(Foscarnet)

- ・ 前治療について(CMV に対する Ganciclovir 等 抗生剤の使用の有無)
- ・ 投与開始時の末梢血データ(WBC, Hb, Plt)
- ・ 併用薬
- ・ CMV の感染部位
- ・ CMV serology (patient/donor)
- ・ CMV ウイルス量
- ・ Foscarnet の投与理由、投与期間、投与量
- ・ 有害事象(骨髄抑制、生着不全、Neutropenia、腎障害、電解質異常等)
- ・ 治療効果

<倫理面への配慮>

研究計画は、文科省・厚労省の「疫学研究に関する倫理指針」を遵守している。調査の研究計画書は、名古屋大学の倫理委員会で承認を得た。その後、造血細胞移植学会の全国集計データ管理委員会での承認を経て、造血細胞移植学会倫理委員会からも承認を得た。

C. 研究結果

本邦の血縁者間造血幹細胞移植で、MMF は 314 例、foscarnet は 344 例で使用されていた。

MMF の投与目的は 162 例が GVHD 予防であり、93 例が急性 GVHD の治療目的、53 例が慢性 GVHD の治療目的、その他 6 例が上記の組み合わせの複合的な目的であった。原疾患は様々であったが、62%

の症例が HLA 不適合移植で、特に予防投与に限れば 75%が HLA 不適合移植であった。投与量は、予防投与では 250 mg/body の 1 日 3-4 回投与が多く、治療目的の場合は 500-1000 mg/body の 1 日単回投与が多かった。MMF 予防投与例では、II 度以上の急性 GVHD は 29%と低く抑えられていた。治療投与例での急性 GVHD 改善度は 50%であったが、慢性 GVHD 改善度は 20%に留まった。有害事象は好中球減少・血小板減少および感染症が全体の約 14%にそれぞれ認められ、ついで下痢の 10%、悪心の 6%と続いた。それぞれ約 3 分の 1 は「因果関係なし」と主治医が判定したもので、また重篤な有害事象は認められなかった。

Foscarnet を投与された 344 例のうち 320 例は CMV に対して使用されており、24 例は HHV-6 など他のウイルス感染症に対して使用されていた。投与目的が CMV の例では、76%が CMV 抗原血症のみの早期投与(pre-emptive therapy)であり、21%が各種臓器の CMV 感染症の治療目的であった。純粋な予防投与目的は、わずか 2%に限られていた。CMV 感染症の 68 例の内訳は、消化管 CMV 感染症が 71%と大多数を占め、肺炎の 17%が次いで多く、網膜炎、副鼻腔炎が各 4%であった。また、ganciclovir などの前治療薬のある例が 61%であり、これらは骨髄抑制など前治療薬の投与で有害事象を生じたため foscarnet に切り替えざるを得ない例であった。残りの 39%は前治療薬はなかったが、既に造血能が十分でないなど ganciclovir を使いづらい状況が存在する例であった。Foscarnet の投与量は、10 mg/kg から 216 mg/kg と幅広く分布していた。90 mg/kg と 180 mg/kg に 2 つのピークがあり、これはそれぞれ foscarnet の維持投与量と初期治療投与量であった。治療投与での改善度は 65%で、早期投与での抗原血症改善度は 86%に達した。有効例では CMV 抗原血症量が foscarnet の投与によって著明に減少しており、効果が裏付けられた。有害事象は電解質異常の 11%、好中球減少・血小板減少が各 6%、腎障害が 3%と軽微であった。

D. 考察

MMF, foscarnet とも、予想以上に多くの症例で使用されていた。本調査は血縁移植に限った調査であることを考慮すると、国内での推定使用例数は約 3 倍の各 1,000 例に達することが予想され、どちらも