

予定被験者数および研究実施期間

計 28 例

登録期間は第 1 例目登録から 3 年間。追跡調査期間は最終登録例の移植後 1 年まで。

進捗状況(平成 20 年 5 月 30 日現在)

No	参加施設名	IRB 承認日*	患者登録数
1	札幌北榆病院	2007/10/29	0
2	北海道大学	2008/2/8	0
3	岩手医科大学附属病院	承認済	0
4	秋田大学医学部	未	0
5	新潟大学医学部	2008/4/23	0
6	金沢大学医学部附属病院	未	0
7	東京都立府中病院	未	0
8	帝京大学医学部	承認済	0
9	日本医科大学附属病院	2008/1/23	0
10	東京慈恵会医科大学附属柏病院	未	0
11	虎の門病院	未	0
12	国立がんセンター中央病院	2007/12/19	0
13	名古屋市立大学病院	2008/1/9	0
14	京都大学医学部	未	0
15	神戸市立医療センター中央市民病院	未	0
16	大阪大学医学部附属病院	未	0
17	大阪府立成人病センター	未	0
18	大阪市立大学医学部附属病院	2007/10/25	0
19	岡山大学病院	2008/5/8	0
20	愛媛大学医学部附属病院	未	0
21	九州大学医学部	2008/1/7	0
22	久留米大学医学部	2007/11/5	0

*書類送付がされていない場合は日付を記載していない。

参加施設数*	22
IRB 承認施設数	12
登録患者数	0

*参加辞退 1 施設

高齢造血器疾患患者の背景

- 進行期や化学療法不応例が多い
化学療法だけでは治療が困難
- 併存疾患を有する
大量化学療法が困難、移植関連合併症の増加?
- 血縁ドナーが得にくい
比較的短期間に入手可能な移植細胞が必要



臍帯血ミニ移植は上記条件を満たす可能性がある。

患者背景

2002年7月から2005年10月までに虎の門病院で臍帯血ミニ移植を施行した55歳以上の造血器疾患患者

解析患者数 : 70

男 45 (64%)
女 25 (36%)

年齢
中央値: 61 (55 - 79)

診断名

AML/MDS 31 (44%)
ALL 11 (11%)
ML 8 (11%)
ATL 12 (17%)
CML 4 (6%)
Others 4 (6%)

HCT-GI

0 24 (34%)
1 25 (36%)
2 11 (16%)
3 ≤ 10 (14%)

危険リスク

標準* 15 (21%)
高** 55 (79%)

*標準リスク: CR1, CR2, untreated MDS, and SAA
**高リスク: 標準リスク以外

患者背景

移植前処置	No.	%
Flu / Mel / TBI	65	93
Flu / Bu / TBI	4	6
Others	1	1

GVHD予防	No.	%
Ciclosporin A	37	53
Tacrolimus	33	47

移植臍帯血とのHLA適合度	No.	%
5 / 6	9	13
4 / 6	61	87

移植臍帯血との性別一致度	No.	%
一致	19	27
不一致	51	73

血球回復

累積好中球生着率: 92%

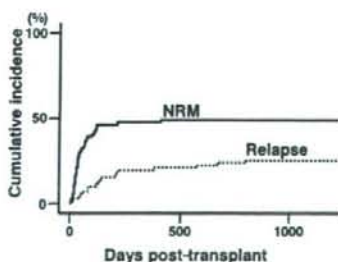
生着までの期間: 中央値 18日 (11-53日)

解析可能例: 60名

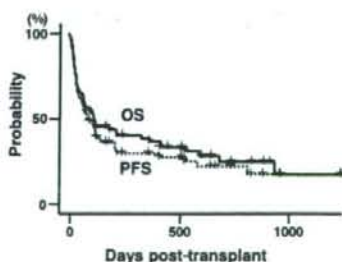
10名は、感染症(7)、CNS合併症(2)、原病悪化(1)による移植後28日以内の早期死亡の為、解析対象外となった。

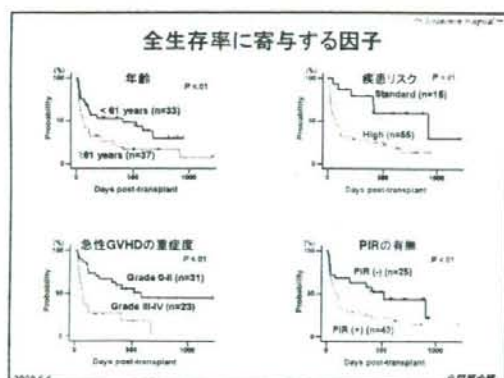
10名中移植後12、15、20日の時点でキメリズム検査を実施し得た3名は全て>90%の完全ドナー型キメラを達成していた。

累積非再発死亡と累積再発



全生存率と無増悪生存率



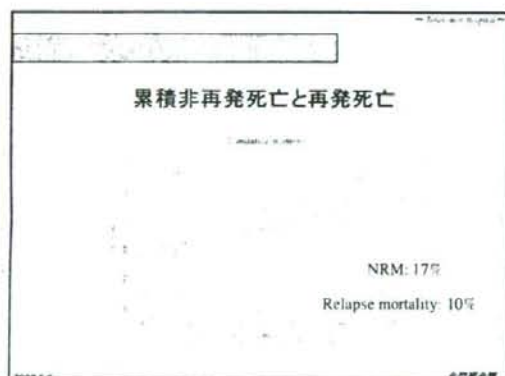


多変量解析結果

因子	HR	95%CI	P
OS			
年齢 <61	1.0		
年齢 ≥61	3.3	1.39-8.33	.006
疾患リスク 標準	1.0		
疾患リスク 高	3.3	1.01-8.33	.049
PIR 無	1.0		
PIR 有	2.5	1.14-6.25	.023
急性GVHD 0-II度	1.0		
急性GVHD III-IV度	2.5	1.28-5.88	.0002
NRM			
GVHD予防 CsA	3.9	1.3-11.6	.01
GVHD予防 Tac	1.0		
急性GVHD 0-II度	1.0		
急性GVHD III-IV度	5.7	2.1-15.7	.001

死因

死因 (Total 50)	No.
非再発死亡	37 (53%)
感染症	19 (27%)
GVHD	9 (12%)
IP	4 (6%)
TMA	3 (4%)
その他	2 (3%)
再発死亡	13 (19%)



6月6日(金)

午後

ホール

造血細胞移植合同班会議 プログラム

平成 20 年 6 月 6 日 (金) 午後 / ホールの部

◆ ご挨拶 13:00~13:10 「フルダラの適応拡大について」 高上 洋一 / 国立がんセンター中央病院

【第 1 部】 13:10~15:50 福田班 (厚生労働科学研究 がん臨床研究事業)
「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」
(H19-がん臨床一般-019)

1 班研究の方向性・高度医療評価制度について (p.1)

13:10~13:20 福田 隆浩 / 国立がんセンター中央病院

2 造血細胞移植における foscarnet 使用実態の全国調査 進捗状況~ (p.4)

13:20~13:30 池亀 和博、吉原 哲、朝倉 舞子、鈴木 律朗 / 兵庫医科大学、名古屋大学医学部

3 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 (p.6)

13:30~13:50 神田 善伸 / 自治医科大学附属さいたま医療センター

4 移植片対宿主病 (GVHD) の新たな診断・治療基準に基づいた臨床試験の経験: 慢性 GVHD に
対するリツキシマブ療法の安全性及び有効性の評価を目的とした臨床第 II 相試験 (p.9)

13:50~14:10 豊嶋 崇徳 / 九州大学病院

5 非血縁者間同種骨髄移植におけるフルダラビン、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・有効性を検討する多施設共同臨床試験 (p.12)

14:10~14:30 福田 隆浩 / 国立がんセンター中央病院

6 MMF の造血細胞移植領域での適応拡大のためには (p.16)

14:30~14:35 福田 隆浩 / 国立がんセンター中央病院

7 1) PK study に基づいた MMF 分 3 投与の必要性 (p.17)

2) 予防的治療を兼ねた day30 以降 MMF 漸減投与の有用 (p.20)

14:35~14:50 岡村 篤夫、松井 利充 / 神戸大学大学院

8 高齢者に対する Tacrolimus+MMF による GVHD 予防を用いた臍帯血ミニ移植 (p.22)

14:50~15:00 内田 直之、谷口 修一 / 虎の門病院

9 同種骨髄破壊的移植におけるミコフェノール酸モフェチル (MMF) または短期メソトレキセー
ト (sMTX) 投与の急性移植片対宿主病 (aGVHD) 予防効果 (有効性と安全性) に対する多施
設共同無作為化非盲検臨床試験 (p.24)

15:00~15:20 中根 孝彦、日野 雅之 / 大阪市立大学大学院

#10 ステロイド抵抗性移植片対宿主病(GVHD)に対するミコフェノール酸モフェチル(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 (p.26)
15:20~15:35 高見 昭良/金沢大学医学部附属病院

#11 造血幹細胞移植患者の長期フォローに関する実態調査 (p.29)
15:35~15:40 萩原 将太郎/国立国際医療センター

#12 造血幹細胞移植患者に対する栄養管理前向き臨床試験 (p.31)
15:40~15:50 藤 重夫、金 成元/国立がんセンター中央病院

<休憩時間: 15:50~16:00>

【第2部】16:00~16:30 森班 (厚生労働科学研究 がん臨床研究事業)
「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」
(H19-がん臨床-一般-026)

#13 班研究の方向性と今後の研究課題について
16:00~16:30 森 慎一郎/国立がんセンター中央病院

【第3部】16:30~16:40 大島班 (厚生労働科学研究 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)
「薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究」(H20-免疫-若手-029)

#14 薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究 (p.33)
16:30~16:40 大島 久美/自治医科大学附属さいたま医療センター

【第4部】16:40~17:20 神田班 (厚生労働科学研究 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)
16:40~17:20 谷口班 (厚生労働科学研究 医療技術実用化総合研究事業)
「アレルゲンマブを用いた HLA 不一致同種造血幹細胞移植療法の医師主導治験および造血幹細胞移植領域における医師主導治験発展のための研究」(H19-免疫-一般-011)
「多施設共同医師主導治験による新規医薬品の効果に関する臨床的エビデンス創出と新移植技術の開発研究」(H20-臨床研究-一般-007)

#15 アレルゲンマブに関わる医師主導治験の背景、進捗状況 (p.36)
16:40~17:10 神田 善伸/自治医科大学附属さいたま医療センター

#16 CMV ワクチンの現状 (p.44)
17:10~17:20 浜口 功/国立感染症研究所血液・安全性研究部

【第5部】17:20~17:50 金班 (厚生労働科学研究 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)
「造血幹細胞移植におけるドナーの安全性と倫理的保護を確保したコーディネートシステム構築に関する研究」(H19-免疫-若手-002)

#17 血縁者間同種造血幹細胞移植におけるドナーコーディネートの多角的検証について (p.45)
17:20~17:50 金 成元/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:
H19-がん臨床一般-019

主任研究者:
福田 隆浩(国立がんセンター中央病院)
tafukuda@ncc.go.jp

分担研究者:
谷口 修一(虎の門病院) 豊嶋 樂徳(九州大学)
松井 利充(神戸大学) 日野 雅之(大阪市立大学)
高見 昭良(金沢大学) 池亀 和博(兵庫医科大学)
神田 馨伸(自治大宮医療C) 萩原 将太郎(国慶医療C)
鈴木 律朗(名古屋大学) 畑中 一生(りんくう医療C)

難治性造血器腫瘍に対する同種移植の問題点



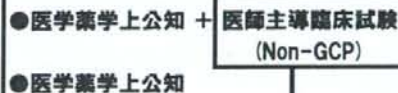
<平成19年度厚生労働省研究費:がん臨床研究事業>
治療関連合併症を減少させて同種造血幹細胞移植後の生存率の向上を目指す標準的治療法の開発研究

本研究班の目的

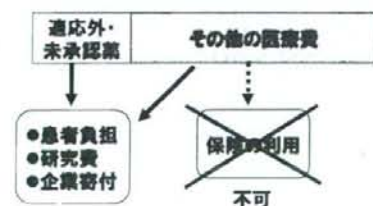
GVHD予防・治療薬および感染症治療薬の
適応拡大

適応承認・適応拡大のためには

- 企業主導臨床治験治験 (GCP)
- 医師主導臨床治験 (GCP)



「高度医療」と保険上の取り扱い
＜現状＞



●混合診療の問題(特に臨床試験の場合)

「高度医療」と保険上の取り扱い
＜高度医療として実施＞



●承認申請等につながる科学的評価が可能なデータの収集を迅速化
●医政局研究開発振興課で審査を行う

高度医療評価制度を実施する 医療機関の要件

- 1) 医療法に規定する特定機能病院またはその他高度医療を実施するにあたり必要な体制を有する病院
 - 緊急時の対応が可能な体制(当直体制など)
 - 医療安全対策に必要な体制
- 2) 臨床研究に関する倫理指針に適合する臨床研究の実施体制を有すること
- 3) 高度医療として実施される医療技術において使用する医薬品の入手方法等が適切であること(利益相反)
- 4) 機関の長は、院内で行われる全ての高度医療について実施責任医師、研究内容等を把握できる体制を確保

「高度医療」の申請までの流れ



「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」 (平成11年2月1日付研第4号・医薬審第104号通知)

- 医療用医薬品について、承認された効能又は効果等以外の効能又は効果等による使用について、関係学会等から要望がありその使用が医学上必要と認められた場合、承認事項一部変更承認申請を考慮する。
- 次に掲げる場合、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく、その適応外使用に係る効能又は効果等が医学上全知であると同認められる場合には、承認の可否の判断が可能であることがある。
- (1) 外国(本邦と同等の水準にあると認められる余部)の制度を有している国(国又は、米州)において、既に当該効能又は効果等により承認され、当該国における相當の使用実績があり、その審査資料に對する承認申請に添付されている資料が入手できる場合
 - (2) 外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、当該国における相當の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された結果等がある場合
 - (3) 全般的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合

医学薬学上公知とは?

- 海外のエビデンス
- 海外での承認
 - 無作為化比較試験で有効性が証明
 - Peer-reviewed journalの総説・メタ解析
 - 国際的な診療ガイドライン
 - 国際標準教科書に記載
 - 国内での使用実績に関するエビデンス
- 海外のエビデンスを日本でBridgingが可能か?
- 用法・用量、安全性情報
人種、医療環境、システム
- ※ 医療上の必要性、学会からの要望書

造血細胞移植領域ではどうか?

<海外>

RCTのエビデンスが少ない

造血細胞移植領域での適応は少ない

保険の弾力的運用で使用可能

<日本>

治療は困難 RCTなし

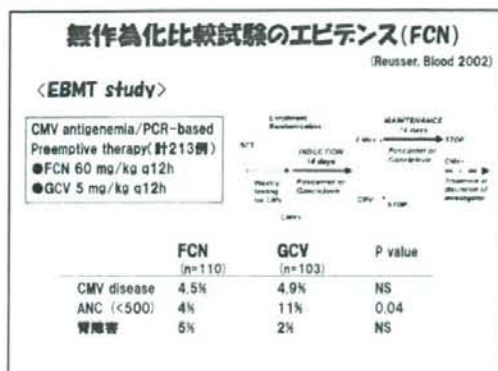
適応外・未承認薬剤が多い

- オーファン領域
- 疾患が様々
- Practiceが様々
- 有害事象が多い

ホスカルネットナトリウム水和物 (FCN、ホスカビル)

現在の適応: AIDS患者におけるCMV網膜炎
(追加)造血幹細胞移植時のCMV感染症の治療

- 利点: 骨髄抑制が少ない(GCVと比較して)
GCV耐性CMV感染症に対しても有効
- 欠点: 腎障害(Hydrationが必要)
電解質異常(モニタリングが必要)

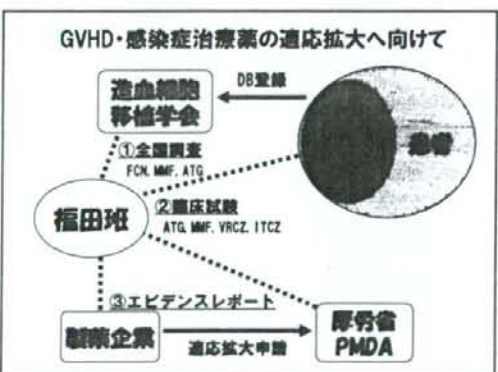


- ### FCN (ホスカビル):HCT後のCMV感染症
- 海外承認 → なし(予定もなし)
 - 無作為化比較試験で有効性が証明
→ 海外で213例の試験 (Pivotal trial)
 - Peer-reviewed journalの総説・メタ解析
→ 海外
 - 国際的な診療ガイドライン → CDC、ドイツ、日本
 - 国際的標準教科書に記載
→ オックスホード、ハリソンほか多数
 - 国内での使用実績に関するエビデンス
→ 使用状況の全国調査(油亀・鈴木)

- ### ネオーラル:重症筋無力症
- 海外承認 → なし
 - 無作為化比較試験で有効性が証明
→ 二重盲検プラセボ対照比較試験あり
 - Peer-reviewed Journalの総説・メタ解析
→ 海外6
 - 国際的な診療ガイドライン → 海外1、日本1
 - 国際的標準教科書に記載 → ハリソン他2
 - 国内での使用実績に関するエビデンス
→ MR調査(27施設、46症例)
班研究(後ろ向き詳細調査10例)
国内から6報

- ### 造血細胞移植分野で適応がない GVHD・感染症治療薬
- ✓セルセプト(MMF):GVHD抑制
 - ✓ゼットプリン(ATG):GVHD抑制
 - ✓ホスカビル(FCN):CMV感染治療
 - ✓ブイフェンド(VRCZ):真菌感染予防
 - ✓イトリゾール(ITCZ):真菌感染予防
- 海外では標準治療
日本でも適応外使用が増加
移植はオーファン領域
(2005年初回同種移植:2340件)
↓
企業治療は困難
- #### 本研究班の目的

 - >日本人における至適用法・用量
 - >安全性・有効性のエビデンス
 - >造血細胞移植分野での適応拡大



<平成19年度厚生労働科学研究:がん臨床研究事業>
治療関連合併症を減少させて同種造血細胞移植後の
生存率の向上を目指す標準的治療法の開発研究

本研究班の目的

適応拡大

ご協力よろしく申し上げます

平成20年度厚生労働科学研究 福田班
「治療効果評価を裏付け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」

造血細胞移植における foscarnet 使用実態の全国調査 ～進捗状況～

兵庫医科大学 血液内科 池亀和博、吉原智
名古屋大学 造血細胞移植情報管理学 朝倉舞子、鈴木佳樹

研究の目的

- 本邦における同種造血幹細胞移植後CMV感染症に
対する foscarnet の安全性・有効性を明らかにする
- 上記データをもとに、foscarnet の本邦での保険適
応承認を目指す

「新薬の承認前の臨床研究として用いられた国内データを学会が掌握し、
その安全性と有効性が「公知」であること、学会が責任を
持って表明すること……」

「日本造血細胞移植学会平成20年度厚生労働科学研究費補助金
「新薬開発・創薬等」の学術振興費助成事業の特別助成金」
より抜粋

研究の方法

1次調査: foscarnet使用症例数

2次調査: foscarnet投与の理由(必要性)
foscarnet投与による有害事象(安全性)
foscarnet投与による治療効果(有効性)

2008年8月

上記をもとに、本邦での至適用法・容量について、
標準的治療法作成のための検討を行う

同種造血幹細胞移植後のCMV感染症に対する
foscarnetの保険適応承認申請を行う

進捗状況(1次調査の結果)

1次調査表回収施設数	169施設/227施設
FCV使用「有」施設数	67施設
FCV使用症例数	369症例

TRUMP上でFCV使用歴「有」となっているにも関わらず、使用歴「無」と
回答のあった施設7施設と、1次調査の回収ができていないが、TRUMP
上でFCV使用歴「有」と把握できている施設7施設に2次調査を発送予定
(25症例分)

2次調査の内容(ポイント)

投与の理由(必要性)を明らかにする
Ganciclovirで効果が不十分
Ganciclovirで有害事象
造血能が不十分

投与による有害事象(安全性)を検討する
電解質異常(低カルシウム血症、低マグネシウム血症)
腎機能障害
骨髄抑制(少ないはず)

治療効果(有効性)を検討する
症状
画像所見
抗原血症

Foscarnetの使用状況をお知らせください

問1. 投与理由をご記入ください。
問2. 投与開始時の末梢血データをご記入ください。
問3. 総投与期間をご記入ください。
問4. 投与量および投与期間をご記入ください。
問5. Foscarnet投与時の併用薬 (免疫抑制薬、抗菌薬、
抗真菌薬、抗ウイルス薬)
問6. 治療効果はどうでしたか?
問7. Foscarnetによる有害事象があればご記入ください。
問8. 腎機能検査の推移をご記入ください。
問9. Pharmacokineticsのデータがあればご記入もしくは添付
してください。

#2 福田班(池亀・吉原・朝倉・鈴木)

Foscarnet投与前のCMV治療についてお知らせください

- 問1. Foscarnet使用前にCMVに対する治療をされて
いましたか？
- 問2. (問1で“YES”と回答された方のみ) それはどのような
治療ですか？
- 問3. 投与量および投与期間をご記入ください。
- 問4. その結果、どのような治療効果が得られましたか？
- 問5. 前治療薬の有害事象があればご記入ください。

アンケート、よろしくお願ひいたします。

(MMF、ATGについても、何卒ご協力お願いいたします)



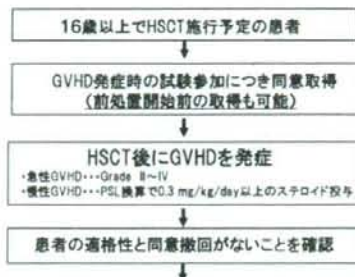
「平成19年度厚生労働科学研究費補助がん臨床研究事業」

HSCT後GVHD患者におけるVRCZまたは
ITCZ投与時の深在性真菌症発症
予防効果を検討する多施設共同臨床試験

研究代表者: 福田 隆浩(国立がんセンター中央病院)
試験責任者: 神田 善伸(自治医大さいたま医療センター)

2008. 8. 6

試験の概要(1)



試験の概要(2)



試験の目的・意義

- HSCT後GVHD発症患者におけるVRCZまたはITCZの真菌症予防効果(有効性・安全性)に関する日本人でのエビデンスを累積する
- 試験終了後に公開された成績は、本邦におけるVRCZおよびITCZの予防効能申請時の参考資料として利用されるため、高度医療評価制度(混合診療が可能)に基づいて行われる
- アスペルギルスなどの深在性真菌症のハイリスク患者に対して、予防的抗真菌薬が60日間、無償供与される

患者選択基準の注意点(1)

- 16歳以上の同種HSCT施行患者
- 疾患、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
- 急性GVHD (Grade II～IV)または慢性GVHD(PSL換算で0.3 mg/kg/dayのステロイド投与)を発症
- 「60日間予防投与を継続」が評価項目の一つ
- 深在性真菌症(EORTC基準: Proven, Probable)がない
- 登録前1週間以内に胸部CT、ガラクトマンナン抗原検査、BDG検査は必須(特に既往がある例は注意)

患者選択基準の注意点(2)

- 好中球数: 500/ μ 以上
- 総ビリルビンが2.5 mg/dl以下
- ALTが施設正常上限値の5倍以下
- Cockcroft & Gaultの計算式により求めたクレアチニンクリアランスが30 ml/min以上
- 消化管障害: 特に制薬は設けない
- 経口剤の服用が困難な例にあっては、試験薬の剤形は注射剤を選択する

患者除外基準の注意点 7

- 本登録前7日以内にVRGZまたはITCZを投与されている患者。但しフルコナゾール、ミカファンギンなどは、本登録日までに投与中止すればOK
- 移植後、原疾患の再発または増悪(progressive disease)と診断された患者
- 慢性GVHDでステロイドを早期に中止・減量予定の患者
一登録後のステロイドの中止・減量の制限はない
- 60日以内に転院、転居予定
- 試験薬の併用禁忌薬剤を投与している患者

主要評価項目 8

- 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。ただし発症予防の成功は、下記基準を全て満たす場合とする
- 深在性真菌症の発症を来たさないこと。(EORTC基準の provenあるいはprobableを深在性真菌症の発症とする)
 - 生存していること
 - 60日間、試験薬の投与が継続されていること
(治療完遂率80%(48日)以上を継続とみなす)

登録症例数の設定根拠・集積見込み 9

- 一剤の深在性真菌症発症予防成功率を70%、もう一剤の場合を80%と仮定
- SimonのRandomized Phase II selection designを用いて有効な治療群を正しく判定する確率を80%と設定すると、各群27、両群で54例が必要
- 20%の脱落を見込んで、目標登録症例数を各群33、両群で66例とした
- 同種移植患者が年間200例、登録基準を満たすGVHD合併患者が半数の100例、そのうち3分の1が実際に登録したと仮定すると、2年間で終了予定

登録手順・試験薬剤の供給 10

- 同意取得は、できれば移植直前のIC室に同時に行っておく
一各薬剤を1名分ずつJCRSUより前もって発送・保管
- 登録票をFAX(事前連絡が望ましい)
一胸部CT、ガラクトマンナン(OD Index)、BDG検査を登録前1週間でチェック。投与量計算は登録時の体重を用いる
- 適格性判定後、施設、急性/慢性GVHDを層別因子として無作為化割付(FAX連絡)
- 試験薬発送の手続き、各施設での受け取り、管理方法、返却方法についての覚書をJCRSUで作成予定

試験薬投与量 11

▶ ポリコナゾール

経口: 体重40 kg以上-1回200 mgを1日2回食間投与
体重40 kg未満-1回100 mgを1日2回食間投与
注射: 1回 4 mg/kgを1日2回点滴静注
*ローディングドーズは行わない!

▶ イトラコナゾール

経口: 1回 2.5 mg/kgを1日2回空腹時に投与
一添付文書と異なる。ITCZの計量容器は検討中
注射: 1日1回 200 mgを点滴静注
*ローディングドーズは行わない!

プロトコール治療時の注意点 12

- 登録後7日以内に治療開始を原則とする
- 原則として経口剤により治療開始するが、経口投与が不可、または静注が適切と判断された患者は注射剤により治療を開始する(理由を記録)
- 注射剤を投与した患者では、2週間以内に経口剤への切り替えにつとめる(腎毒性を考慮)
- 試験薬開始後は、シクロスポリン・タクロリムスの血中濃度が急速に上昇する可能性があり、頻回の血中濃度モニタリングを行い調整する
一上昇の程度やタイミングは個人差が非常に大きい
一血中濃度を頻回に測定できない場合は、シクロスポリン・タクロリムスを3分の2~半量へ減量してもよい(?)

試験薬の中止基準(1)

13

- EORTC基準でprovenまたはprobableの原性真菌感染症を発症した場合(その後の実薬は自由とし、試験薬剤の提供は中止する)
- 深在性真菌症を疑った場合は胸部CT、血清診断は必須
- possibleの深在性真菌感染症(臨床的基準か、真菌学的基準:ガラクトマンナン検査やBDG検査陽性のどちらかを満たさない場合)では中止とせず、AMPH製剤またはMCFGの追加投与を行ってもよい(但し14日以内を限度とする)
- 抗真菌薬併用療法を14日以内に中止できない場合、または2度目の併用療法が必要と判断された場合

試験薬の中止基準(2)

14

- クレアチニンクリアランスが30 ml/min未満で、経口薬の投与が不可能な場合
- CTCAE v3.0でgrade 4の非肝臓または非血液有害事象が発現した場合
- 試験薬に不耐容で、試験薬を減量しても投与継続困難と主治医が判断し、休薬期間が合算して12日以上となった場合
- *有害事象による試験薬休止後は、他剤による予防的な抗真菌剤投与は行わない
- 原疾患の再発や生着不全に対して、再移植や化学療法を行った場合

中止連絡票は中止決定から3日以内に送付

試験薬の減量

15

- 試験薬の減量は基準に抵触した症例に一律に行うものではなく、有害事象進展の速さ、試験薬投与前の症状・検査値などを考慮して総合的に判断する
- <肝機能悪化による減量>
- 総ビリルビンが5.0 mg/dl以上、またはALTが施設正常上限値の10倍以上に達した場合
- <その他の有害事象による減量>
- CTCAE v3.0のgrade 3に達した場合で、試験薬による有害事象が疑われる場合に考慮
- 減量に際しては、有害事象にともなう薬物血中濃度測定を行うことが望ましい

試験薬の血中濃度測定

16

- 一部の施設で薬物動態解析のため試験薬の血中濃度測定を行う
- プロトコルは別途作成する
- 血中濃度測定の結果による投与量の調節は行わない
- (濃度測定実施の有無による施設間のバイアス避けるため)
- 試験の一環として行われた血中濃度測定による投与量調節は行わないが、有害事象発現に応じた血中濃度測定は全施設で可能、減量または一時休薬も可能

評価項目(CRF)

17

- ガラクトマンナン抗原(プラテリア)検査は2週間に1回の施行を必須とする。BDG検査(同一患者では同一方法を用いる)も可能であれば2週間に1回の施行が望ましい
- 真菌感染が疑われた時は両検査とも必須
- 深在性真菌症を疑う臨床症状があり、かつ血清マーカーが陽性となった場合には速やかに胸部CTまたは対象臓器に応じた部位のCT検査を実施する
- CTCAE v3.0にてgrade 3以上の有害事象を記入する
- 定期評価日(入院では7日おき、外来では14日おき)の前3日までのいずれか許容範囲
- 60日目で終了時の検査は、56日目の検査結果をもってあててを可能とする

緊急報告の対象となる有害事象

18

- プロトコル治療施行中の死亡(ただし明らかな原疾患による死亡は該当しない)
- Grade 4に該当する血液系以外の有害事象で、かつ予期せぬものであった場合

**有害事象発生緊急報告書は
72時間以内にFAXする**

<データレビュー委員・効果安全性委員>

吉田敏先生(帝京大学医学部附属調剤科・第4内科)
高田敏先生(福岡大学病院・腫瘍・血液・感染症内科学)

移植片対宿主病の新たな診断・治療基準に基づいた臨床試験の経験

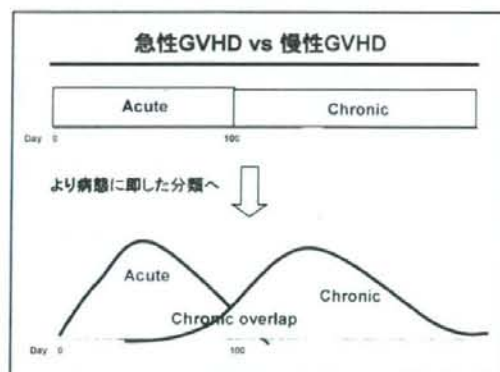
九州大学病院 豊嶋康徳

GVHD診断と治療に関するガイドライン(第2版)

目次

1. 目的
2. 急性GVHDと慢性GVHDの分類
3. 急性GVHDの診断
4. 急性GVHDの重症度
5. 慢性GVHDの診断
6. 慢性GVHDの重症度分類
7. GVHD予防
8. 急性GVHDの治療
9. 慢性GVHDの治療

JHSCTガイドライン委員会



GVHDの分類

分類	亜分類	発症時期*	急性GVHD症状	慢性GVHD症状
急性GVHD	古典的	100日以内	あり	なし
	非結核型, 両眼型, 腸炎型	100日以降	あり	なし
慢性GVHD	古典的	規定なし	なし	あり
	重複型	規定なし	あり	あり

* 移植後あるいはドナーリンパ球輸注からの日数

JHSCTガイドライン委員会

ステロイド抵抗性急性GVHDに対する2次治療の適応基準

経験則

- 治療開始3日以降の悪化
- 治療開始7日目で不変 (肝・腸でstage 3以上)
- 治療開始14日目で不変 (肝・腸でstage 2)

Martin: Blood 1991

↓

エビデンス則

- 治療を3日間行っても悪化
- 治療を5日目行っても改善がみられない
- 治療開始5日目のステロイド応答性が予後と相関する

Van Lint: Blood 2006

JHSCTガイドライン委員会

慢性GVHDの診断基準・重症度分類

診断基準

- Diagnostic: 診断的項目 1つ
- Distinctive: 特徴的項目 1つ + 生検, 検査による補助診断

重症度

- Limited, Extensive

↓

- 軽症, 中等症, 重症

JHSCTガイドライン委員会

重症度

軽症: スコア1 (1-2臓器)
 中等症: スコア1 (23臓器)
 スコア2
 重症: スコア3以上 (動はスコア2以上)

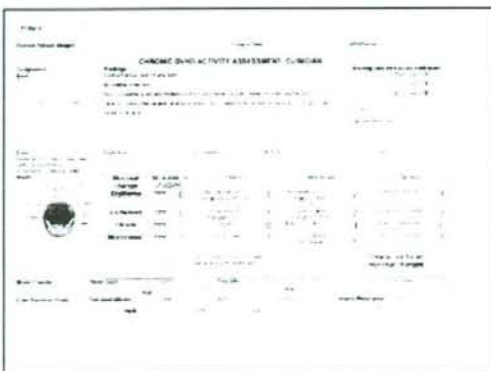
	スコア0	スコア1	スコア2	スコア3
	1	2	3	4
PS				
皮膚				
口腔				
眼				
消化管				
肝				
肺				
腎臓・泌尿器				
性器				

JHSCTガイドライン委員会

	スコア0	スコア1	スコア2	スコア3
PS	無症状 (SCOG L 0/0)	軽度の症状があり、身体活動は制限を受けるが、歩行、軽作業が可能な状態である。SCOG L 1/0-1/0	歩行や身の回りのことはできるが、常に少し制限があることとなる。歩行の60%以上は制限している。SCOG L 1/0/0-1/0/0	歩の回りのある程度のことではあるが、しばしば歩行が必要であり、歩行の50%以上は制限している。SCOG L 1/0/0 (1/0/0)
皮膚	無症状	(1) 疥癬、軽度剥離なし	10-40% BSAあるいは全身性慢性剥離(7つ未満)がある	50% BSAあるいは全身性慢性剥離(7つ未満)がある
口腔	無症状	軽微、開口制限に制限なし	中等度、開口制限が軽度中等度	重度障害、開口制限が重度に制限がある
眼	無症状	軽微(eye) 日常生活に支障なし(眼) 日常生活、あるいは軽度の視覚障害あり (3対4以上) 視力障害なし	中等度(eye) 日常生活に軽度支障あり(3対4以上) 視力障害なし	重度(eye) 日常生活に高度支障あり あるいは軽度の視覚障害あり、あるいは視力障害あり
消化管	無症状	嚥下困難、食後嘔吐、嘔吐、嘔吐、下痢、10%以上の体重減少(歩行)なし	5-10%の体重減少(歩行)あり、無症状	10%以上の体重減少(歩行)あり、軽度あるいは高度支障
肝	無症状	胆、ALP、AST、ALTの正常上乗りの範囲以内の上昇	胆、ALP、AST、ALTの正常上乗りの範囲の2倍以上の上昇	胆、急性胆管炎の正常上乗りの範囲の3倍以上の上昇
肺	無症状	軽微呼吸機能低下あり (FEV1/FVC or PFT 0-1)	歩行時軽微あり (FEV1/FVC or PFT 0-1)	歩行時高度あり (FEV1/FVC or PFT 10-12)
腎臓・泌尿器	無症状	日常生活に支障のない軽度の腎臓、可逆性腎臓	日常生活に支障のある軽度の腎臓、可逆性腎臓	日常生活に高度支障をきたす腎臓、可逆性腎臓、慢性腎臓病(CKD) 3期以上(歩行) 慢性腎臓病
性器	無症状	内臓で軽度支障ありが原因で不妊状態ではない	内臓で中等度支障あり、不妊あり	内臓で高度支障あり、内臓不妊、性交困難あり

同種造血細胞移植後の慢性移植片対宿主病(GVHD) に対する リツキシマブ療法の安全性及び有効性の評価を目的とした 臨床第II相試験実施計画書

九州大学病院 血液・腫瘍内科



スコア	スコア0	スコア1	スコア2	スコア3
PS				
皮膚				
口腔				
眼				
肝臓				
肺				
腎臓				
性器				
血小版				

UPN N	主要評価項目 (score 2以上)										マイナー項目 (score 1)		
	0w	1w	2w	3w	4w	5w	6w	8w	12w	16w		20w	26w
PS	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	NR
皮膚	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	NR
口腔	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	NR
眼	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	NR
肝臓	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	PR
肺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
腎臓	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
性器	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
血小版	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	CR

重症度 重 中 中 中 中 中 中 中 中 中 中 中 中 総合評価 PR

CR: 評価項目すべての改善
 PR: 主要項目、増悪項目なし
 NR: 変化なし
 PD: 増悪

問題点 (1)

ステロイド無効の定義？

効果判定の指標？

不可逆性のsicca, sclerosis, 筋膜炎の効果判定？

PRの判定基準(CRはありえない？)

	Rituximab (G大)	Rituximab (DFCI)	NIH consensus meeting
ステロイド無効の定義	0.5mg/kg 2w 減量中の再燃	0.5mg/kg 4w	1mg/kg 2w 0.5mg/kg 4-8w 0.5以下に減量不可
効果判定の指標？	重症度score	数値 (mucosal score, Preston measure)	Clinician Assess sheet
不可逆性の効果判定？	考慮せず	進行なければCR	有効性評価不可
PR？	改善	改善	50%以上改善

Rituximab studyにおけるPRの定義

Ratanatharathom	BBMT 2003	改善	
Cunninga-van Dijk	Blood 2004	改善	
Cutler	Blood 2006	改善	70%
Okamoto	Leukemia 2006	改善	
Zaja	BMT 2007	50%改善	65%
Mohty	BMT 2008	改善	68%

問題点 (2)

腔水症などscoreの存在しない病変をどう評価するか？

血小板、肝障害など数値での評価をどうするか？

NIH Consensusを用いるなら、トレーニング必要

「平成19年度厚生労働科学研究費補助がん臨床研究事業」

非血縁者間同種骨髄移植におけるフルダラピン、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・有効性を検討する多施設共同臨床試験

研究代表者: 福田 隆浩(国立がんセンター中央病院)
 プロトコル作成: 藤 重夫(国立がんセンター中央病院)

2008. 6. 6

背景

- 末梢血幹細胞を用いることで血縁者間ミニ移植の前処置はほぼ確立した:フルダラピン+ブスルファン(またはメルファラン)
- 日本では、非血縁者ドナーからの幹細胞採取は骨髄しか認められていない
 *IBMTRの報告では、非血縁者間ミニ移植において、BMよりPBの方が有意に予後が良好
- 生着不全のリスクを避けるためTBI 4 Gyを追加
 → RIST O3O5試験(非再発死亡が50%以上)

抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン(ATG-F、ゼットプリン)

現在の適応: 再生不良性貧血に対する免疫抑制療法

(追加) 造血幹細胞移植時のGVHD抑制

利点: GVHD抑制効果が強力(用量依存性)

欠点: 原疾患再発のリスクが高い

感染症(特にウイルス・真菌)のリスクが高い

* 欧米では非血縁者間移植での使用頻度が高い

* Horse ATG, Thymoglobulinとは免疫源が異なり、免疫抑制効果や副作用が異なる

無作為化比較試験のエビデンス(Thymoglobulin)

(Bacigalupo, Blood 2001, BBMT 2007)

- 造血器腫瘍(計108例)
- HLA一致非血縁者間BMT, TBI+CY
- GVHD予防(CSP+MTX +ATG-S)
 Thymoglobulin 7.5-15 mg/kg
- Grade III-IV: ATG 15 mg/kgで減少
- TRM, OSは差なし

長期フォロー時の慢性臓器障害

KPS>90 at 4 yrs:
 ATG 89% vs No-ATG 57%

無作為化比較試験のエビデンス(ATG-F)

- 計200例: 登録終了→ASH2008で発表予定
- CSP+MTX +ATG-F (20 mg/kg x 3 days)
- HLA一致非血縁ドナー (>8, allele-matched), TBI+CY or Bu+CY
- PE Early treatment failure (grade III-IV aGVHD or death w/i 100 days)

ATG-F(ゼットプリン):HCT時のGVHD抑制

● 海外承認 → ポルトガル、ドイツで取得済み

● 無作為化比較試験で有効性が証明

→ 欧州で試験終了、同効薬も既報告あり

● Peer-reviewed journalの総説・メタ解析

→ 海外(GVHDの総説の一部)

● 国際的な診療ガイドライン → 海外、日本(第2版)

● 国際的標準教科書に記載

→ ハリソンほか(GVHDの総説の一部)

● 国内での使用実績に関するエビデンス

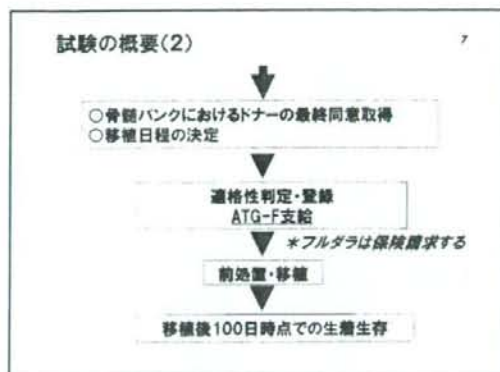
→ 使用状況の全国調査(予定: 畑中)

前向き試験(非血縁骨髄ミニ移植)

試験の概要(1)

- 同種造血幹細胞移植の適応となる造血器疾患患者
- 通常の骨髄破壊的前処置が適応外(年齢50歳以上、臓器障害、2回目以降の移植)
- HLA適合もしくは1抗原不適合血縁ドナーがない

- 各施設における骨髄バンク登録手続き
 血清型HLA適合もしくはDR1抗原不適合ドナー
 かつ
 A, B, C, DRB1においてHLAアリル不適合が2歳以内



試験の目的・意義 8

- クラドリン、シクロスルファン、4 Gy TBIを用いた非血縁骨髄移植(RIST0305)試験と比較して、フルダラシン、静注スルファン、低用量ATGを用いた前処置により、治療関連死亡率を減らすことが可能かどうか、日本人でのエビデンスを累積する
- 試験終了後に公開された成績は、本邦におけるATGの造血細胞移植領域での効能申請時の参考資料として利用されるため、高度医療評価制度(混合診療が可能)に基づいて行われる
- ATGが無償供与され、安全に非血縁骨髄移植を施行可能

患者選択基準の注意点(1) 9

<低用量ATGレジメンの問題点>

生着不全(混合キメラ)、原疾患の再発

- AML(ハイリスクCR1、第2以降CR、再発・非寛解)
 - 再発・非寛解では、登録後1ヶ月間に化学療法を施行せず、病勢の進行を認めない
- MDS(IPSS Int-2以上、輸血依存:PC 10U/w・RBC 2U/w)
 - 通常の寛解導入療法を施行されたことのない症例は除く

*フルダラの適応に含まれなかった急性リンパ性白血病は除く

患者選択基準の注意点(2) 10

- CML(第2以降のCP、Gleevec failureのCP1)
 - 通常の寛解導入療法を施行されたことのない症例は除く
- Indolent lymphoma(CLL/SLも含む)
 - *第一再発期以降で、前化学療法に対する感受性は問わない
 - Transformationが疑われる症例はAggressiveに準ずる
- Aggressive lymphoma(ATLは除く)
 - *第一再発期以降で、前化学療法によりPR以上

患者選択基準の注意点(3) 11

<ドナーの条件>

- HLA適合もしくは1抗原不適合血縁ドナーがない
- 骨髄バンクドナーの条件(HLA-Cアレルも必ず確認)
 - 血清型HLA適合(6/6適合)もしくはDR1抗原不適合(5/6適合)かつ
 - A, B, C, DRB1においてHLAアレル不適合が2座以内(8/8適合、7/8適合、6/8適合)

→アレルタイピングの場合、不適合となるLoqusは問わない

