

プロトコール治療時の注意点

19

- ブスルファンは4分割投与(10時、16時、22時、翌朝4時)
- ATGは生食500mlに溶解し12時間かけて点滴  
→mPSL 2 mg/kgを4分割してATG投与前より開始
- タクロリムス血中濃度は、持続投与時は8-15 ng/ml、経口投与時はトラフを5-10 ng/mlを目標とし、原則としてDay 60まではタクロリムスの減量を開始せず、原病の明らかな再発の場合を除いて急速減量は行わない

●末梢血T細胞キメリズムは、必ずDay 28±7, Day 56±7, Day 81±10で行う

- リンパ球数が少ない時は、採血量を30ml以上へ増やす
- ドナー細胞70%以下の時は2週間ごとにキメリズム再検

プロトコール治療の中止基準

20

- 有害事象によりプロトコール治療継続ができない場合
  - (A) Grade 4の非血液毒性+主治医の判断
  - (B) 一次性および二次性生着不全
- 移植後100日までに原病の増悪・再発が認められた場合  
(その後の治療は各施設の判断)
- プロトコール治療中の死亡

\*主要評価項目は「有効性評価可能患者(全治療患者のうち、移植後100日目までに再移植、DLI、化学療法を受けていない全患者)」を分母として、移植後100日時点での生着かつ生存している患者の割合を求める

評価項目(CRF)

21

- レジメン関連毒性:
  - Day 28まではGrade 2以上、移植後28日以降はGrade 3以上
- 原病の評価:
  - 白血病・MDSは骨髄検査、染色体検査(Day 28, 56, 91, 182, 365)
  - 悪性リンパ腫はPET/CTまたは造影CT、MRI(Day 56, 91, 182, 365)
- 急性GVHD:
  - Day 28までは週に2回、Day 28以降は週に1回(原則として生検)
- 慢性GVHD:
  - 1-2ヶ月に1回は記録(治療開始時は必須)
  - 移植後検査は移植前、Day 91, 182, 365に行う
- ATG血中濃度:
  - Day -5(±2)およびDay 0, +2, +7にATG血中濃度を測定

緊急報告の対象となる有害事象

22

- プロトコール治療中(Day 100以内)の全ての死亡(プロトコール治療中止後30日以内も含む)
- Day 100以降でプロトコール治療との因果関係が否定できない死亡(明らかな原病死は該当しない)
- 一次性生着不全および二次性生着不全
- \*移植後100日までの生着不全あるいは早期死亡の発生割合が30%を超える率が90%を超えた場合(10人中9人、15人中11人、20人中13人が不成就の場合)には、本研究を一時中止し、効果安全性評価委員に諮問する

<効果安全性委員>

池亀和博先生(兵庫医科大学・血液内科)  
塚田俊弘先生(東京大学医科学研究所附属病院・血液腫瘍内科)

ミコフェノール酸モフェチル(MMF)の  
造血細胞移植領域での  
適応拡大のためには

福田 隆浩  
国立がんセンター中央病院

ミコフェノール酸モフェチル  
(MMF、セルセプト)

現在の適応: 臓器移植時の拒絶(治療・抑制)

活性体のミコフェノール酸(MPA)はde novo系の嘔吐解毒  
であるイノシンリン酸デヒドロゲナーゼを選択的かつ可逆  
的に阻害し、T-Bリンパ球のDNA合成および増殖を阻止

利点: 粘膜障害、骨髄抑制が少ない(MTXと比較して)  
GVHD効果を損なわない( ? ), TMAが少ない( ? )

欠点: HCT後は吸収が不安定(PKの非毒性)  
消化管毒性、日本では静注製剤が使えない  
\* GVHD抑制効果は同程度? (MTXと比較して)

日本におけるMMFの適応申請

1999年 腎移植後の難治性拒絶反応の治療薬として  
薬価収載

2003年 心移植、肝移植、肺移植、脾移植における  
適応拡大

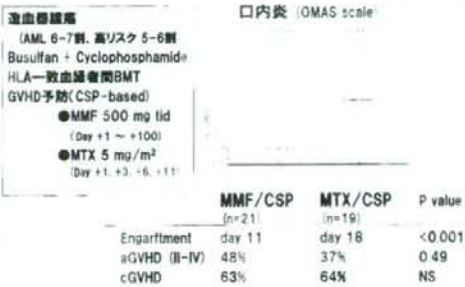
\*この申請時に造血細胞移植後のGVHD治療として申請  
するも、有効性を認めることは困難と却下された

- ガイドライン等に示されたものが存在しない
- 本邦での使用実績は乏しい(MR聞き取り調査のみ)
- 同時対照比較試験の成績がない

MMFは臓器移植後の標準的な免疫抑制薬となり  
日本人でも年間1000例以上の新規移植患者で使用

無作為化比較試験のエビデンス(MMF)

Bolwell, BMT 2004



海外でのMMF使用状況概算

<EBMT>

年間8,333例  
(2004-2006)

↓ \*詳細なデータは問い合わせ中↓  
登録例の18%がMMF使用

約1,500例/年  
(予防8割、治療2割)

フル移植後のPhase I/II試験(Nash, aGVHDは同等)  
ミニ移植後のPKも含めた試験(Maris, Giaccone, 1日3回投与)

<CIBMTR>

年間18,440例  
(2005)

↓ \*詳細なデータは問い合わせ中↓  
登録例の1/3がミニ移植  
ミニ移植例の1/3がMMF使用

約2,000例/年  
(治療例は含まず)

MMF(セルセプト):HCT時のGVHD抑制

- 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1報(MTXと比較)、cGVHD治療(進行中)
  - 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 → EBMT、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(飯田・鈴木)
- \*前向き試験(ランダム化比較試験)が要求される??

PK studyに基づいた  
MMF分3投与の必要性

神戸大学医学部附属病院 血液内科  
岡村篤夫 松井利光

同日2回投与、隔日1回投与を行った7症例におけるMPA  
の血中濃度

MMF投与法

投与量: 1回15mg/kg, 12時間毎に内服  
投与期間: Day0の21時からDay30の21時まで

MPA血中濃度測定

移植後2, 9, 16±1日目の内服前(トランプ機, 9時), 内服1, 2, 4, 8, 12時間後。

同日2回投与、隔日1回投与を行った7症例におけるPK  
解析によるMMF投与量の比較

MMF新投与法

投与量: 初回投与量は1回15mg/kg, 12時間毎に内服  
各測定日 (Day2-9-16) において、  
AUC<sub>0-12</sub> 30μg・hr/ml以上を目標に1回250mg単位で投与量を増量  
ただし1回最大投与量は、投与限度量である1500mgまで  
投与期間: Day0の21時からDay30の21時まで

対象

No. of case	Disease	Status	source	regimen	product/line
9	ATLL	PR	related PB2-mes	Flu/Id/ATG	1/A
9	MDS	CR1	RAEB	Id/Id	FK506
10	MDS	CR1	Id/Id	Flu/Id	FK506
11	AML, MDS	RAEB	Id/Id	Flu/Id	FK506
12	AML, MDS	CR1	Id/Id	Flu/Id	FK506
13	AML, MDS	PR	Id/Id	Flu/Id	FK506
14	ALL, L2	CR1	Id/Id	Flu/Id	FK506
18	ALL, L2	CR1	related PB2-mes	Flu/Id/ATG	FK506
16	MDS	RAEB	Id/Id	Flu/Id	FK506
17	ALL, L2	CR2	CR1-mes	Flu/Id	FK506
18	AML, MDS	RA	CR1-mes	Flu/Id	FK506
19	AML, MDS	RA	CR3-mes	Flu/Id/Flu	FK506
20	ALL, L2	CR1	Id/Id	Flu/Id	FK506
21	AML, MDS	RAEB	CR3-mes	Flu/Id/Flu	FK506
22	ALL, L2	CR1	CR3-mes	Flu/Id	FK506
23	AML, MDS	CR1	CR2-mes	Flu/Id/Id	FK506
24	MDS	RA	related PB2-mes	Flu/Id/Flu	FK506

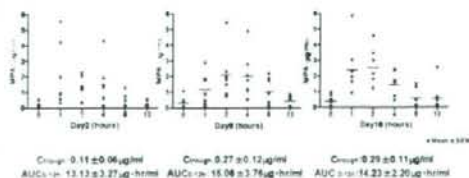
当施設におけるMMF使用基準

以下の項目に該当する症例に対し、MMF投与を用いた。

1. 初回移植時生着不全をきたした臍帯血再移植時
2. 臍帯血移植
3. ハイリスク症例

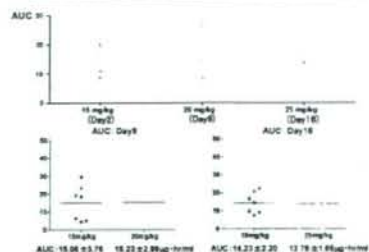
- ① 口腔内感染症: MTXの使用により重篤な口腔内からの感染症が予測される以下の場合
  - a. 前治療にて、≥Grade3 (NCI-CTC ver.3.0)の口腔内感染症があるもの
  - b. 赤胎盤の確実病巣を有するもの
  - c. 移植前処置開始日より2週間以内に接種を行い、移植日変更不可のもの
- ② MRSA保菌者
- ③ 移植前処置開始時、抗菌薬投与が必要な持続性感染症を有するもの
- ④ 非寛解期の症例
  - a. AML / ALL (ATLLを含む)の非寛解期
  - b. MDS-RAEB

MMF投与量固定7症例におけるPK解析



- ・MPAの血中濃度は個体差が大きく、トランプ値からAUCを推測出来ない。
- ・平均AUC<sub>0-12</sub>は、臍帯移植における推奨値(30-60μg・hr/ml)の1/2-1/3。

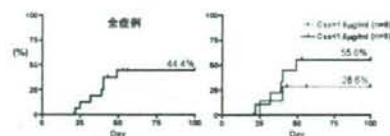
各測定日における  
MMF固定量投与群と増量投与群とのAUC比較



- ・1日2回投与においては、MMF1回投与量20mg/kg以上の増量効果は得られない。

**臨床効果:aGVHD**

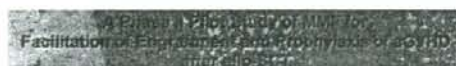
Cumulative incidence of Grade II to IV aGVHD



- 全症例におけるGradell-IVのaGVHD発症頻度は44.4%。
- 高いCes(AUC/投与間隔時間)は、aGVHDの発症を抑制。

**前回の中間報告**

1. MMFは、sMTXの代替薬に十分なりえる。
  1. 高い血中濃度を維持することにより、高い臨床効果が期待できる。
    - 自験例では、Ces21.6µg/mlで重篤なGVHD発症率が低下。
    - Cthrough21.6µg/mlで、GradellのaGVHD発症のリスクが減少。  
Biol Blood Marrow Transplant. 10: 248, 2004  
 Clin Pharmacol Ther. 78: 486, 2005
    - Ces12.5µg/mlで、生着不全を回避。  
Blood. 106: 4391, 2005  
 Biol Blood Marrow Transplant. 12: 454, 2006
  3. 分2投与のままでは、1回投与量増量によるAUCの上昇効果は得られず、高い血中濃度を維持することは出来ない。  
Int J Hematol. 2008. in press
  4. Day30以降、漸減投与が推奨される。  
Bone Marrow Transplant. 41: 967, 2008
- ⇒ 1回1000mg分3投与(+漸減投与)の必要性



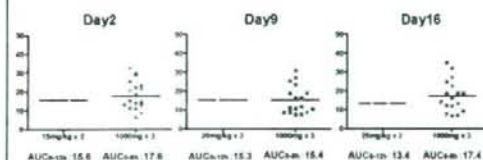
**MMF投与法**  
 投与量: 1回1000mg 1日3回 8時間毎に内服  
 投与期間: Day0の22時からDay30の22時まで。  
 Day31以降については、継続基準を参考にしながら適宜漸減・中止。  
**MPA血中濃度測定**  
 移植後2, 9, 16±1日目の内服前(トランプ値:6時)、内服1, 2, 4, 8時間後に、  
 現在18例登録。17例について分2増量投与群(11例)と比較。

- 継続基準
1. Day30における、
  1. Grade IのaGVHD (stage1の皮膚GVHDより)
  2.  $> 37.5^{\circ}\text{C}$ の非感染性発熱の見られるもの
  3. 末梢血好酸球数  $> 500/\mu\text{l}$ 、等

**対象**

Variable	分2増量投与群	1日1000mg分3投与群
No. of patients	11	17
Median age, y (range)	53 (12-75)	52 (19-69)
Sex		
Male	5	8
Female	6	9
Diagnosis at allotrans		
AML	2	7
ALL	4	7
CMG	2	7
MDS	1	1
MEL	0	3
Donor type		
related TMT	1	5
unrelated BM	-	1
unrelated CM	8	11
Conditioning regimen		
Myeloablative		
with TBI	7	8
without TBI	1	0
Nonmyeloablative		
with TBI	1	8
without TBI	0	1

**PK解析結果(1):AUC**

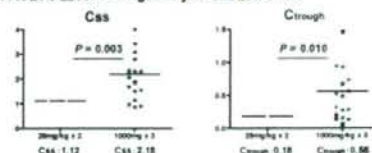


1回投与量(215mg/kg)・1日投与回数にかかわらず、AUCの値はほぼ一定。

⇒ 1日投与回数の増加により、平均血中濃度(Css)の上昇を期待する。

**PK解析結果(2):Ces/Cthrough**

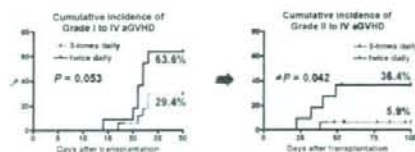
1日総投与量約3000mgのDay16で比較すれば、



投与回数の増加により、有意に高いMPA平均血中濃度の維持が期待できる。

Ces22.5µg/ml and/or Cthrough21.6µg/mlとなった症例の割合は、  
 分2増量投与群: 3000mg分3投与群 = 9.1% (n=1); 52.9% (n=9)\*  
 \* P = 0.018

臨床効果(1): aGVHD

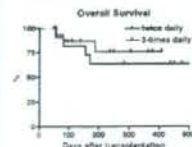


分3投与により、Day30までのGrade I to IV aGVHD発症を強く抑制する傾向がある。(分3投与群では、2Grade IIは0例)

分3投与と漸減投与の併用により、Day30以降2Grade IIのaGVHD発症を有意に抑制する。

臨床効果(2)

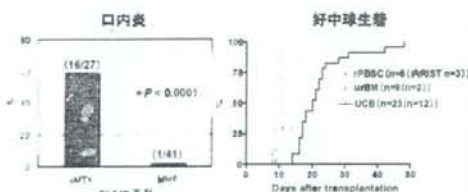
	分2増量投与群	分3投与群
No. of patients	11	17
alopecia (Grade)	0 (0)	0 (0)
gastrointestinal toxicity (Grade)	6 (54.5)	10 (58.8)
CMV reactivation (Grade)	4 (36.4)	14 (82.4)*
infection	2 (18.2)	4 (23.5)



OSに影響を及ぼす重要な合併症は見られないが、CMV再活性化は、分3投与群で高率となっている。

⇒ 脾帯血移植も一因？  
(分2増量投与群の54.5%、分3投与群の64.7%)

臨床効果: 補足(MMF使用全症例解析)



寛容における移植後aMTX使用時の口内炎発症頻度とMMF使用時発症頻度との比較

Median rPBC: 9.5日(8-10)  
urBM: 11日(9-17)  
UCB: 20日(14-48)

まとめ(提言)

1. 1回1000mg分3投与は、高いMPAの血中濃度を維持するために必要な投与方法である。
2. 高い血中濃度を維持することにより、aGVHD発症の抑制等高い臨床効果が期待される。
3. 特にDay30以降、漸減投与を併用することにより、重要なaGVHDの発症・進展を防止しうる。
4. ただし、CMV再活性化は高率であり(特に脾帯血移植)、MMFの継続投与を行う際には注意が必要である。

Int J Hematol. 2008. in press

### 予防的治療を兼ねた day30以降MMF漸減投与の有用性

神戸大学医学部附属病院 血液内科  
岡村篤夫 松井利充

### 漸減投与の実情

#### 投与中止例

- ・ Clin Pharmacol Ther. 78: 486, 2005  
血縁・非血縁ミニ移植, 15mg/kg × 2 day-3 - day30まで。
- ・ Blood 110: 3064, 2007  
臍帯血ミニ移植, 1g × 2 day-3 - day30まで。

#### 投与継続例

- ・ Bone Marrow Transplant. 34: 621, 2004  
血縁一致フル移植, 500mg × 3 day100まで継続。
  - ・ Blood 106: 4381, 2005  
非血縁一致ミニ移植, 15mg/kg × 2 or 3 day40から10週の間で。
  - ・ Biol Blood Marrow Transplant. 17: 454, 2006  
非血縁一致ミニ移植, 15mg/kg × 3 day40 - 96 tapering。
- 等々 → 未だ明確な漸減基準、投与期間、および有用性についての詳細は不明

### 当施設における解析報告

同種造血幹細胞移植後aGVHD予防のためMMF内服を行った患者において、

1. 移植後day30に投与中止を行った群(A群)と、
2. day30以降漸減投与を行った群(B群)とを、

後方視的に比較し、MMF漸減投与の安全性およびaGVHD予防に対する有用性について検討。

### 対象

2003年12月以降、当施設で移植後MMF投与を行い評価可能であった以下の41症例。

Variable	group A	group B
No. of patients	25	16
Median age - y (range)	63 (32-89)	52 (27-81)
Sex		
Male	21	9
Female	4	7
Diagnosis at transplant		
AML	4	3
ALL	9	4
MDS	7	5
CMG	2	1
MDS	7	4
MDS	3	2
AA	2	1
Conditioning regimen		
Myeloablative		
with TBI	18	6
without TBI	7	0
Nonmyeloablative		
with TBI	4	1
without TBI	7	7

Variable	group A	group B
No. of patients	25	16
Donor type & HLA typing		
related T102		
4/1	2	0
5/1	0	0
4/2	0	0
related 89		
5/2	0	0
unrelated 84		
6/2	2	1
5/2	4	0
unrelated 97		
5/2	3	3
4/2	8	8
5/3	2	0
6/3	1	0

・いずれの群においても臍帯血移植の割合が多く、A群では90%、B群では50%。

### MMF投与方法

MMF(セルセプト)の内服は、移植後30日間分2投与(9時・21時)あるいは分3投与(6時・14時・22時)いずれかの投与間隔で、1日最大投与量3000mgまで行われた。

その後、

A群では、day30に内服中止。

B群の症例においては、移植後day60前後での中止を旨に、以下の指標を参考に漸減投与された。

1. HLA DNA型1座以上不一致の末梢血・骨髄 day30(→day40)における。
3. satge1皮膚GVHD (2Grade) aGVHD)
4. 末梢血好酸球数 <2500/μl
5. 237.5°Cの非感染性発熱

⇒ 結果として、投与期間中央値 64.5日(day50 - 94)

評価項目

MMF漸減投与の安全性

day30までの、およびday30以降における

1. 口腔粘膜障害(≥Grade3)
2. 消化管毒性(≥Grade3)
3. CMV再活性化
4. 原疾患の再発

急性GVHD予防に対するMMF漸減投与の有用性

1. day30までの、Grade I to IV aGVHD累積発症率
2. day100までの、Grade II to IV aGVHD累積発症率

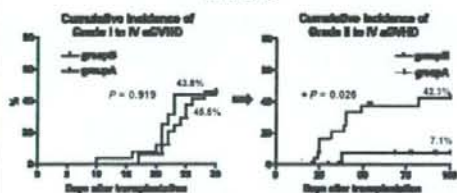
以上について、A群およびB群それぞれで評価し、比較・検討。

結果(1)

Toxicities	group A (n)	group B (n)
No. of patients	25	24
mouthitis (Grade3)		
until day30	1 (4.0)	0 (0)
after day30	0 (0)	0 (0)
GI toxicities (Grade3)		
until day30	11 (44.0)	10 (42.0)
after day30	0 (0)	0 (0)
CMV reactivation	13 (52.0)	12 (50.0)
relapse	5 (20.0)	2 (8.3)

- ・ day30以降のMMF継続内服に伴う、重篤な粘膜障害・消化管毒性の増加は見られなかった。
- ・ 現在までの所、明らかな再発リスクの上昇は見られない。
- ・ CMV再活性化率は、いずれの群においても同様に高率であった。

結果(2)

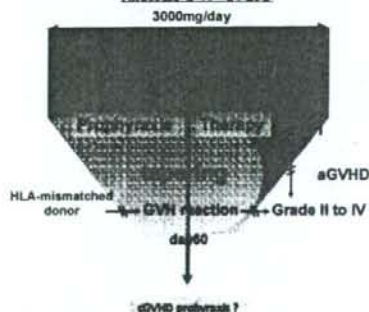


・ MMF漸減投与により、day30以降の重篤なaGVHD発症を有意に抑制した。

・ day30までに≥GradeI aGVHDを発症し、その後≥GradeIIに進展した症例の割合は、

A群 vs. B群 = 72.7% (8/11) vs. 14.3% (1/7) ( \* P = 0.017 )

漸減投与の考え方



まとめ(提言)

・ day30以降のMMF継続内服は、重篤なaGVHDの発症予防および進展阻止にとって安全かつ有用な手段(治療)である。

・ 継続投与の基準として、

1. HLA DNA型1座以上不一致の末梢血・骨髓 day30 (→day40) における、
2. satge1 皮膚GVHD (≥GradeI aGVHD)
3. 末梢血好酸球数 ≥500/μl
4. ≥37.5℃の非感染性発熱

・ 漸減を早める、あるいは投与中止の基準として、

1. 持続するCMV抗原血症(GCV抵抗性)
2. MMF投与期間中の再発

・ 投与期間の目安は、

まずはday60前後<sup>1)</sup>での中止<sup>2)</sup>を目標に、day60-90の間で、

<sup>1)</sup> 重篤なaGVHDの多くは、day30-60までに発症。

<sup>2)</sup> CMV抗原血症を伴った感染性の増悪因子となりうる。

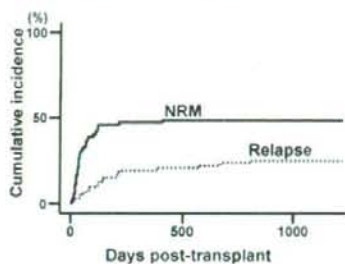
### 高齢者に対する臍帯血ミニ移植(RICBT)

ここまでのわかってきた事

- 比較的高齢者でも、臍帯血ミニ移植で治療・長期生存を達成できる場合がある。  
(n=76)
- しかしながら、移植後早期に様々な合併症(免疫反応・感染症など)で死亡する割合が非常に高い。
- 臍帯血移植後に比較的特異的に見られる生着前の免疫反応(生着前免疫反応・PIR・day 9 fever)が、生存率を悪化させる重大な因子である。
- GVHD予防にTacrolimusを使用すると、ciclosporine A1に比べて予後が改善する可能性がある。

2008.8.4 佐野隆典

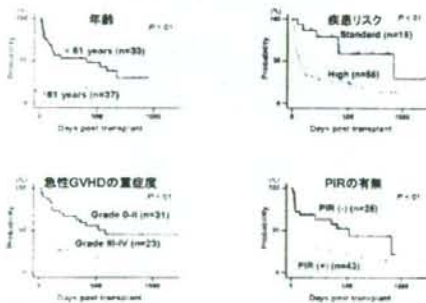
### 累積非再発死亡と累積再発



(Uchida N, et al. BBMT 2008)

2008.8.4 佐野隆典

### 全生存率に寄与する因子



2008.8.4 佐野隆典

### MMFによるGVHD予防法

- より強力な免疫抑制による移植後早期の致死的免疫反応の制御→短期予後の改善
- MTXと比べて粘膜毒性・骨髄毒性が少ない
- 感染症・再発の助長?
- 内服薬のみであり、内服困難・不能症例では使いにくい。

2008.8.4 佐野隆典

### 患者背景

2005年12月から2007年12月までに虎の門病院で臍帯血ミニ移植を施行した50歳以上の造血器疾患患者

解析患者総数	: 29
男	21 (72%)
女	8 (28%)

年齢	
中央値	62 (52 - 70)

診断名	
AML	17 (59%)
MDS	2 (7%)
ALL	2 (7%)
ML	5 (17%)
AA	3 (10%)

HCT-CI	
0	9 (31%)
1	13 (45%)
2	1 (3%)
3<	6 (21%)

ECOG-PS	
0	0
1	22 (76%)
2	5 (17%)
3	2 (7%)

2008.8.4 佐野隆典

### 患者背景

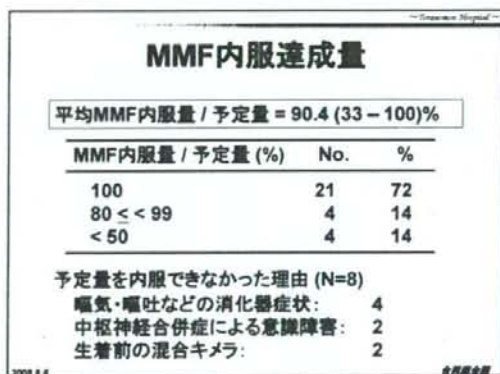
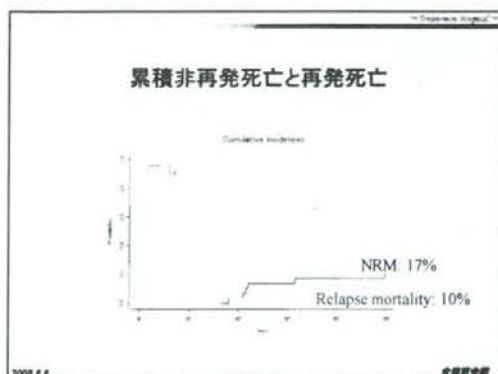
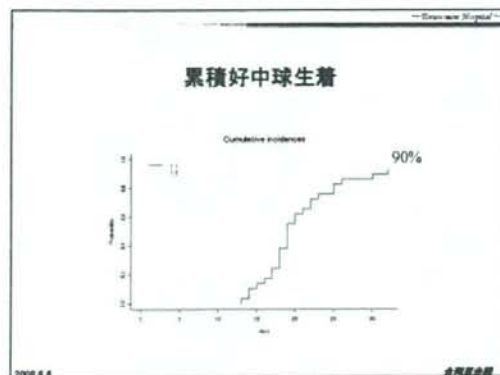
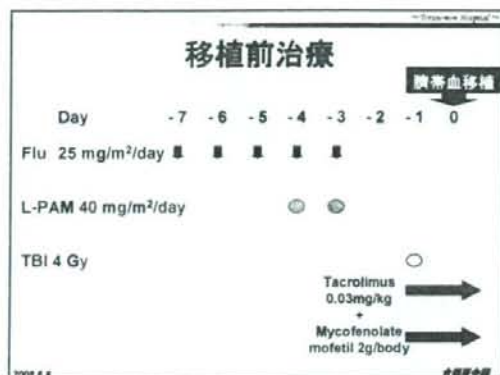
疾患リスク	
標準*	9 (31%)
高**	20 (69%)

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

移植前処置	No.	%
Flu / Mel / TBI	13	45
Flu / Mel / Bu	4	14
Flu / Mel	8	28
Flu / Bu / TBI	3	10
Flu / Bu / VP16	1	3

2008.8.4 佐野隆典





### 移植後28日以内の治療関連毒性 (N=29)

	Grade (NCI-CTCAE v.3)				Total (%)
	II	III	IV	V	
肝臓	7	2	0	0	9 (31)
消化管					
下痢	13	6	1	0	20 (69)
粘膜炎・口内炎	3	1	0	0	4 (14)
腎・泌尿生殖器	2	0	0	0	2 (7)
心・不整脈	2	0	0	0	2 (7)
肺・上気道	0	7	1	0	8 (28)
感染症	0	27	0	0	27 (93)
神経系	0	2	0	0	2 (7)

2008.8.4 京都府立総合医療センター

### 死因

死因 (Total 16)	No.
非再発死亡	8 (28%)
GVHD	5 (17%)
IPS	3 (10%)
再発死亡	8 (28%)

2008.8.4 京都府立総合医療センター

平成19年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業  
「治療関連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」(福田班)

同種骨髓破壊的移植におけるミコフェノール酸  
モフェチル(MMF)または短期メトトレキサート  
(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

大阪市立大学医学部付属病院 血液内科・造血幹細胞移植科  
中根孝康, 日野雅之

ミコフェノール酸モフェチル  
(MMF、セルセプト)

現在日本でも、臍帯血ミニ移植、ハプロ移植、GVHD  
治療など、同種造血幹細胞移植分野で国内需要実  
績は多い(使用状況調査中)。

現在の適応: 臓器移植時の拒絶(治療・抑制)のみ

本研究の目的

「造血幹細胞移植時のGVHD抑制(予防・治療)」とし  
ての保険適応の獲得を目指す。

無作為化比較試験のエビデンス(MMF)

(Boswell, BMT 2004)

- 造血器腫瘍  
(AML 5-7割, 高リスク 5-6割)
- Busulfan + Cyclophosphamide
- HLA一致血縁者間BMT
- GVHD予防(CSP-based)
  - MMF 500 mg tid  
(Day +1 ~ +100)
  - MTX 5 mg/m<sup>2</sup>  
(Day +1, +3, +8, +11)

口内炎 (OMAS scale)

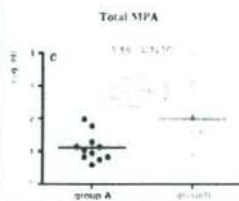


	MMF CSP (n=21)	MTX/CSP (n=19)	P value
Engraftment	day 11	day 18	<0.001
aGVHD (II-IV)	48%	37%	0.49
cGVHD	63%	64%	NS

神戸大学でのMMF study (2008, JH in press)

- 造血器腫瘍20例
- CBT: 14, uBMT: 3, rPBST: 3
- Myeloablative: 11  
non-myeloablative: 9

GVHD予防(FK506 based)  
Group A (11例): 15mg/kg × 3回/dayで  
投与開始し, targeting  
Group B (9例): 1000mg/body × 3回/day  
(14.3-20.8mg/kg × 3回)で固定投与。



- grade III以上のoral mucositis: 0%  
(MTXでは59.3%)
- B群の方がCMV抗原血症多い  
(CMV diseaseはなし)
- B群の投与法はfeasible

Primary endpointの設定

aGVHDの発症における、MMFのsMTXに対する非劣性を示そう  
とすると、

grade II-IVの発症率を45%とした場合、660例

Grade III-IVの発症率を15%とした場合、430例

が必要であり、現実的には困難。

しかし保険適応の獲得を目指す上で、primary endpointに  
aGVHDが入っている方が望ましい。

↓

「grade III以上のaGVHDがなく、grade III以上の口腔粘膜  
障害がない」

当院での解析(2005年1月~2008年4月)

● 計25例、年齢中央値37歳(16-52才)

● 血縁一致: 11人、ハシク6/6一致: 14人

● aGVHD予防: CsA+sMTX(10,7/7)

● CY+TBI: 11人, Bu+Cy: 14人

→ ①grade III(NCTver2)以上の口腔粘膜障害: 60% (15人)

②grade III以上のaGVHD: 12% (3人)

「grade III以上のaGVHDがなく、grade III以上の口腔  
粘膜障害がない」という条件を満たしたのは、28% (7  
人)

主要評価項目

- 移植後30日以内のGrade III-IVの口腔粘膜障害(NCI CTCver3)がないこと +
- 移植後100日以内のgrade III-IVの急性GVHDの発症がないこと

副次的評価項目

- 好中球生着までの期間、生着不全
- 移植後100日、1年の非再発死亡、全生存率
- 移植後100日、1年までの再発率
- II-IV急性GVHDおよび慢性GVHDの頻度・重症度
- 治療関連毒性(CTCAE ver 3.0)
- 感染症発症率(ウイルス、細菌、真菌)

対象

患者条件

- 16歳以上55歳未満
- 初回同種造血幹細胞移植施行予定の患者
- 骨髓破壊の前処置(Cy+TBI12Gy/ivBu+Cy/AraC+Cy+TBI)
- day-28以降に化学療法の追加を必要とするような活動性非寛解期腫瘍は除外(どこまで許容するかは予想される症例数との兼ね合い)
- 移植前経口摂取不良例は除外(MMFは内服剤しかないため)
- MTX投与時の口内炎予防としてロイコポリンレスキューは行わない

ドナー条件

(III-IV aGVHDが20%以下になる範囲を想定して設定)

- 血縁:HLA血清型6/6座適合
- 骨髓バンク:
  - ・HLA allele 8/8適合
  - ・以下の7/8または6/8適合
    - HLA-C allele1-2座不適合のみ(A・B・DR allele適合)
    - HLA-DR allele1座不適合のみ(A・B・C allele適合)
- 臍帯血:血清型2/6座不一致以内

登録後、①施設、②ドナーソース(血縁・バンク・臍帯血)、③TBIの有無、を考慮してMMF群又はsMTX群に割付

GVHD予防法

- \* 血縁一致・臍帯血:CsA+sMTX or MMF
- \* 非血縁:tacrolimus+sMTX or MMF

CsA:持続(250-400でtarget)または2回点滴投与(trough200-300)いずれも可(施設判断)。内服可能時より内服へ変更。GVHDなければday60-180で適宜漸減中止。

Tacrolimus:持続点滴時のtarget10-15、内服可能時より内服へ変更、trough5-15を目安。GVHDなければday60-180で適宜漸減中止。

sMTX:10 mg/m<sup>2</sup> (day 1), 7 mg/m<sup>2</sup> (days 3, 6, 11(非血縁のみ))

MMF:15-20mg/kg × 3回でday1より内服開始

MMF投与法(神戸大の方法)

- \* 15-20mg/kg × 3回/dayで内服開始(day1-30)
- \* aGVHD兆候/リスクを認めなければday31より減量しday60-90までで中止。

aGVHD兆候/リスク

- ①HLA allele不一致バンクドナー day30 (-60)における
- ②stage I 皮膚GVHD(≥Grade I aGVHD)
- ③末梢血好酸球500/μl以上
- ④37.5℃以上の非感染性発熱

- \* total MPAのPK解析:可能な症例でday30まで1回施行(0・1・2・4・8h)

症例数設定

III-IV aGVHD発症率:血縁・臍帯血では10%程度、非血縁バンクでは10-20%と考えられる。

III-IV 口内炎発症率:神戸及び当科の結果よりsMTX群では60%、Bolwellおよび神戸の結果よりMMF群では20%以下と推測される。

主要評価項目である、「Grade III-IVの口腔粘膜障害がないこと+grade III-IVの急性GVHDの発症がないこと」を達成する確率をsMTX群で30%、MMF群で70%とし、αエラーを5%、検出力を90%とした場合の必要サンプルサイズは各群36例。登録後の評価不能例を10%とすると、各群40例、計80例の登録が必要。

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

研究代表者 福田 隆浩  
試験責任者 高見 昭良  
研究事務局 日本臨床研究支援ユニット

## 目的

- ステロイドが無効か減量困難なステロイド抵抗性急性または慢性移植片対宿主病(GVHD)患者を対象に、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)治療の有効性と安全性を検討する。

## ステロイド抵抗性急性GVHD

- メチルプレドニゾン2 mg/kgあるいは相当量のプレドニゾン(2.5 mg/kg)治療開始3日目以降に悪化
- メチルプレドニゾン2 mg/kgあるいは相当量のプレドニゾン(2.5 mg/kg)治療開始5日目の時点で改善なし
- メチルプレドニゾン2 mg/kg未満あるいは相当量のプレドニゾン(2.5 mg/kg未満)で治療を開始したが、改善しないため、メチルプレドニゾン2 mg/kg(プレドニゾン2.5 mg/kgへ増量)。しかし3日目の時点で改善なし
- 上記3項目に該当しないが、ステロイド依存状態が改善しないため、プレドニゾン0.5 mg/kg(あるいは相当量のステロイド)未満に減量できない

日本造血細胞移植学会GVHDガイドライン(案)に準拠

## ステロイド抵抗性慢性GVHD

- プレドニゾン1 mg/kg(または相当量のステロイド)を2週間投与しても増悪
- プレドニゾン(または相当量のステロイド)0.5 mg/kg以上を4週間継続したが改善しない
- ステロイド依存状態が改善しないため、プレドニゾン(または相当量のステロイド)0.5 mg/kg未満に減量できない

日本造血細胞移植学会GVHDガイドライン(案)に準拠

## 急性GVHDの主要評価項目

- MMF治療開始後6か月時点でMMF治療が失敗していない割合
- 急性GVHDに対するMMF治療失敗の定義(以下のいずれか)
  - 全身性GVHD治療を新たに追加
  - MMFによる毒性のためMMFを中止・または連続28日以上中断
  - 原病が再発・進行する前に死亡

## 急性GVHDの副次的有効性評価項目

- MMF治療開始後6か月時点の下記項目
  - MMF治療開始後プレドニゾン換算でのステロイド使用総量・期間
  - 全生存割合
  - 移植関連死亡割合
  - 原病が再発か進行した割合
  - 慢性GVHD発症割合
- MMF治療開始後6か月まで1か月ごとのGVHD治療反応性

### 急性GVHDの副次的安全性評価項目

- MMF治療開始後6か月時点の下記項目
  - 毒性のためMMFを中止した割合
  - 細菌・真菌・ウイルス感染症割合
  - 治療関連毒性CTCAE ver.3.0

### 慢性GVHDの主要評価項目

- MMF治療開始後6か月時点でMMF治療が失敗していない割合
  - 慢性GVHDに対するMMF治療失敗の定義(以下のいずれか)
    - 全身性GVHD治療を新たに追加
    - MMFによる毒性のためMMFを中止・または連続28日以上中断
    - 原病が再発・進行する前に死亡
    - 6か月時点で完全反応か部分反応でない

### 慢性GVHDの副次的有効性評価項目

- MMF治療開始後6か月時点の下記項目
  - MMF治療開始後プレドニゾン換算でのステロイド使用総量・期間
  - 全生存割合
  - 移植関連死亡割合
  - 原病が再発か進行した割合
- MMF治療開始直前・3か月後・6か月後のGVHD治療反応性

### 慢性GVHDの副次的安全性評価項目

- MMF治療開始後6か月時点の下記項目
  - 毒性のためMMFを中止した割合
  - 細菌・真菌・ウイルス感染症割合
  - 治療関連毒性CTCAE ver.3.0

### 臨床的仮説と登録数設定根拠

- 2007年5月までステロイド抵抗性急性・慢性GVHD12例・10例が金沢大学病院でMMF治療を受けた。
- MMF治療開始後6か月時点でMMF治療が失敗していない割合は、急性・慢性GVHDそれぞれ67%・89%
- ステロイド抵抗性急性・慢性GVHDに対する従来のサルベージ療法の成績は、それぞれ20%・40%程度
- したがって、ステロイド抵抗性急性・慢性GVHDの治療成績は、それぞれ20%から60%・40%から80%までの改善が期待できると考えられる。
- $\alpha$  (両側)=0.05,  $\beta$ =0.20とすると、サンプルサイズは急性・慢性GVHDいずれも24例となる。
- 登録後の評価不能例を10%程度見込み、目標登録症例数は急性GVHD・慢性GVHD各27例とする。

### 患者選択基準(抜粋)

- 同種造血幹細胞移植(前処置、血縁・非血縁、幹細胞ソース、ドナーリンパ球輸注療法の有無は問わない)後に発症したステロイド抵抗性急性または慢性GVHD
- 同意取得時に16歳以上(上限は定めない)
- 好中球数の絶対値が1,500/uL以上
- 入院・外来は問わない

### シクロスポリンまたはタクロリムス

- 原則としてMMF開始時に併用
- 血中濃度測定・用量調整・中断・中止・毒性に対する管理は、各移植施設・担当医の判断に委ねる。

### ステロイド

- 原則としてMMF開始時に併用
- 用量調整・中断・中止・毒性に対する管理は、各移植施設・担当医の判断に委ねる。
- ただし、ステロイド長期使用に伴う感染症誘発・骨減少・無菌性骨壊死のリスクを減らすため、可能な限り減量。
- MMF追加でステロイドを効率よく減量し、ステロイドの毒性回避を期待

### MMF初期投与量

- 1日2回12時間毎の食後経口投与で開始
- 患者体重50 kg以上の場合、原則としてMMFは1回750 mg(3カプセル)、1日2回で開始
- 患者体重40 kg以上50 kg未満の場合、原則としてMMFは朝3カプセル・夜2カプセルで開始
- 患者体重40 kg未満の場合、MMF 30 mg/kg/日を目安に減量して開始
- 消化管のGVHDや嘔気・嘔吐・下痢といった消化器症状を認める場合、MMF開始後症状が一時的に悪化し、その後の服薬コンプライアンスが著しく低下することがある。止痛剤や抗潰瘍薬など十分対症療法を講じた上、MMF開始量を1日500-1,000 mg程度へ減量して開始

### MMF用量調整

- 症状・有効性・毒性に応じて適宜増減・中断・中止
- 初期投与量で有効性がみられなければ、2,000 mg/日(患者体重50 kg以上の場合)程度へ増量(上限は3,000 mg/日)
- 担当医が妥当と判断すれば、経過中1日3分割投与(毎食後経口投与)への変更も可能
- 原則として治療開始から6か月後の時点までMMFを継続
- 毒性のためMMFを中断した場合、1日500 mg/日程度の少量から再開し、適宜増量

### 治療効果判定 急性GVHD

有効	慢性GVHDを発症せずグレードが2低下
無効	慢性GVHDを発症せずグレードが2増加
判定不能	慢性GVHDを発症
不食	上記以外

完全反応	慢性GVHDを発症せずグレードが0度
部分反応	完全反応ではないが、慢性GVHDを発症せずグレードが2-3度低下
無効	慢性GVHDを発症せずグレードが2-3度増加、またはグレードが4度
判定不能	慢性GVHDを発症
不食	上記以外

Martin PJ. Study design and endpoints in graft-versus-host disease. Best Practice & Research Clinical Haematology 21:357-372, 2008 に準拠

### 治療効果判定 慢性GVHD

- NIH基準を用いる？
  - かなり難解
- 独自の基準を設ける？
  - 国際的に受け入れられるか？

## 同種移植後の長期フォロー アップシステムの実態調査

分担研究者：国立国際医療センター  
萩原将太郎  
国立がんセンター中央病院  
森文子  
近藤美紀  
国立国際医療センター看護部  
望月朋美  
国立国際医療センター研究所  
石塚直樹

## 背景

- 同種移植後の患者は、感染症、慢性GVHDなど晚期合併症のため長期の医学管理が必要である。
- 移植後患者は、身体面のみでなく、心理的、社会的な包括的サポートが退院後も必要である。
- 移植後の患者フォローには、十分な時間的・人的資源を要する。

## 目的

- 我が国における造血幹細胞移植患者の長期フォローの実態を調査し、現状における問題点を抽出するとともに、日本での標準的フォローシステムの在り方について考察する。
- 移植後長期フォローについての専門外来の必要性について意識調査を行う。

## 方法

- 対象  
骨髄移植推進財団認定移植施設  
191施設
- 調査法  
半構成的質問紙法  
郵送による送付・回収

## 質問項目

1. 移植後長期フォローの実施状況について
2. 長期フォロー患者のクリニカルプロセスについて（特に慢性GVHDの診療）
3. 感染予防について
4. 長期フォロー患者のケアについて
5. 移植後の生活指導の実施状況について
6. 今後の移植後長期フォローの在り方について  
移植専門外来の必要性について

## プレテスト

<実施期間>H20年2月～3月

- <対象> 任意の10施設
- <目的> 質問紙の妥当性、易回答性等について検討する
- <結果> 10施設中7施設より回答  
平均回答時間24分  
回答困難な質問項目あり  
やや質問項目が多いとの意見  
看護からの回答が少ない

調査へのご協力をお願いします

- 6月中に本調査質問紙を発送。
- 移植施設の連絡責任医師宛で郵送します。
- 一部はDr用、一部はNs用です。
- Ns用は移植に携わる適切な担当Nsへお渡しください。
- 7月中の回収を目指します。



### 造血幹細胞移植患者に対する 栄養管理前向き臨床試験

- (1) 厳格血糖管理下における脂肪乳剤の有無のランダム化第II相試験(NST01)の進捗状況
- (2) 新規前向き臨床試験の紹介

NTT西日本大阪病院 藤 重夫  
国立がんセンター中央病院 金 成元  
(質問などありましたらs-fuji@pj8.so-net.ne.jpまで)

### 同種造血幹細胞移植患者に対する 栄養管理に関する多施設共同研究 血糖厳格管理下における 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

研究代表者 金 成元  
研究事務局 藤 重夫

8月より登録開始され、現在12例登録されている。(目標80例)

同種造血幹細胞移植の適応となる造血器疾患患者  
骨髄破壊的前処置を施行可能  
18歳以上60歳以下、PS 0または1

脂肪乳剤投与の有無のランダム割付  
疾患リスク、施設、年齢、TBIの有無

A群: 血糖厳格管理  
+  
脂肪乳剤非投与群

B群: 血糖厳格管理  
+  
脂肪乳剤投与群

### 【NST01の目的】

1. 当院での少数例の結果では厳格血糖管理は感染症を減少させた。  
⇒多施設にて再度確認する。
2. 本邦では脂肪乳剤がほとんど使われてこなかった。  
⇒脂肪乳剤を用いることが本当に必要かを検証する。
3. NST01の結果をふまえてPhase IIIとして厳格血糖管理 (<110 mg/dL) vs 通常血糖管理 (<150 mg/dL)を行うか検討する。

### 【NST01の進捗状況】

現在登録症例数20例。  
(目標症例数80例)

登録施設: 国立がんセンター中央病院  
大阪市立大学  
横浜市立大学

現在の所、脂肪乳剤使用および低血糖による重篤な有害事象は報告されていない。

### 【米国の血液領域での厳格血糖管理】

1. 同種移植後 RCT  
厳格血糖管理 VS 標準血糖管理  
オクラホマ大学を中心に進行中
2. 化学療法後(HyperCVAD) RCT  
厳格血糖管理 VS 標準血糖管理  
MD Andersonを中心に進行中

自家造血幹細胞移植患者に対する  
栄養管理に関する多施設共同研究  
Synbiotics非投与群と投与群の  
ランダム化第Ⅱ相臨床試験  
NST02

研究代表者 金 成元  
研究事務局 藤 重夫

今回Synbioticsとして用いるのはGFOとピオフェルミンR

自家造血幹細胞移植の適応となる  
悪性リンパ腫もしくは多発性骨髄腫  
18歳以上65歳以下、ECOG PS 0または1

synbiotics投与の有無のランダム割付  
施設、年齢、疾患  
頸部・腹腔を含む放射線治療の有無

A群:synbiotics非投与群

B群:synbiotics投与群

【参加予定施設(検討含む)】

- ・ 北海道大学病院
- ・ 秋田大学医学部附属病院
- ・ 北福島医療センター
- ・ 東北大学病院
- ・ 国立がんセンター中央病院
- ・ 東京慈恵会医科大学附属病院
- ・ 東京女子医科大学病院
- ・ 虎の門病院
- ・ 横浜市立大学附属市民総合医療センター
- ・ 三重大学医学部附属病院
- ・ 金沢大学附属病院
- ・ NTT西日本大阪病院
- ・ 神戸市立医療センター中央市民病院
- ・ 国立病院機構岡山医療センター
- ・ 愛媛県立中央病院
- ・ 国立病院機構熊本医療センター

【今後計画してる臨床試験】

1. 造血幹細胞移植後のインスリン分泌・  
インスリン抵抗性変化についての  
前方視的モニタリング研究  
厳格血糖管理をより安全により正確に行うためのデータ収集
2. 低分子ペプチドの有用性を検討する  
ランダム化比較試験  
吸収されやすい低分子ペプチドを用いることで  
化学療法で障害を受けた腸管からでも  
効率よく蛋白質が吸収されることを期待する

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

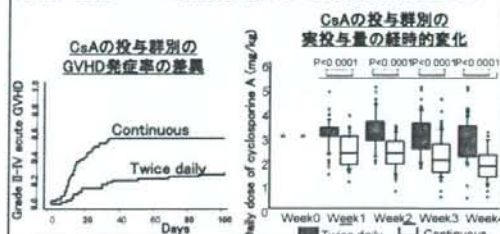
(H20-免疫-若手-029)

移植合同班会議  
2008年6月6日

自治医科大学さいたま医療センター  
血液科 大島久美

CsA血中濃度と急性GVHD発症

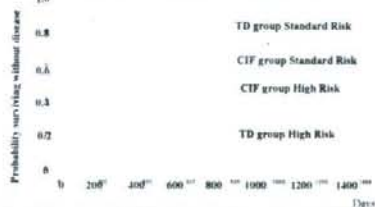
東大病院におけるトラフ血中濃度150-300ng/mlを目標にした1日2回静注法と250-400ng/mlを目標にした持続静注法の比較において、CsAの持続投与はCsA 2分割投与よりも有意に急性GVHDの頻度を増加させ、再発を減少させた。



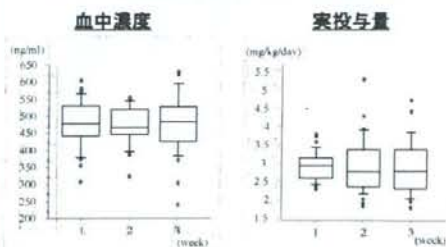
CsA血中濃度と無病生存率

再発はCsAの持続静注群で有意に少なく、結果的に高リスク群では無病生存率が持続静注群で有意に高かったが、標準リスク群ではCsA2分割投与と同等であった。

CsAの投与群別の無病生存曲線



目標血中濃度を500 ng/mlに設定した  
CsA持続静注の安全性と有効性の検討  
CsA血中濃度と実投与量の経時的変化



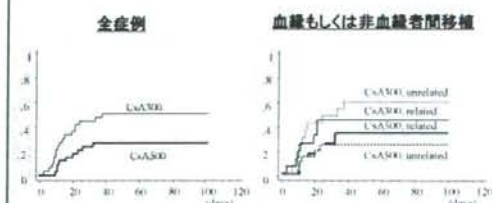
目標血中濃度を500 ng/mlに設定した  
CsA持続静注の安全性と有効性の検討

CsA目標血中濃度別の毒性

	(-)	(+)	P-value
Incidence of serum creatinine > 1.5 x baseline value			
CsA500	25	8 (24%)	>0.99
CsA300	25	8 (24%)	
Incidence of serum creatinine > 2.0 x baseline value			
CsA500	28	5 (15%)	0.71
CsA300	30	3 (13%)	
Incidence of bilirubin > 2.0 mg/dl			
CsA500	23	10 (30%)	0.78
CsA300	25	8 (24%)	
Incidence of TMA			
CsA500	33	0 (0%)	>0.99
CsA300	33	0 (0%)	

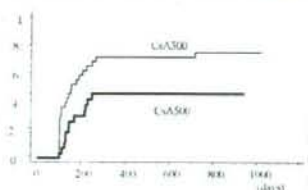
目標血中濃度を500 ng/mlに設定した  
CsA持続静注の安全性と有効性の検討

CsA目標血中濃度別のII-IV度の急性GVHD発症



目標血中濃度を500 ng/mlに設定した  
CsA持続静注の安全性と有効性の検討

CsA目標血中濃度別の慢性GVHD発症



移植後軽度腎機能障害時のDHPG投与量  
妥当性の検討

軽度腎機能障害( $\text{cCr} 50\text{--}70\text{ml/min}$ )時には、DHPGの  
投与量を半量に減量することが推奨されている。

DHPG血中濃度

DHPGのAUC



移植後軽度腎機能障害時のDHPG投与量  
妥当性の検討

DHPGのAUCはC4値と相関する。

DHPGのAUCとC4の関係



耐性CMVのIn vitroでの薬剤感受性試験

- Foscarnet 100  $\mu\text{g/ml}$ で無効 → 耐性
- Ganciclovir  $\text{IC}_{50}$  5.7  $\mu\text{g/ml}$
- $\text{IC}_{90}$  13.6  $\mu\text{g/ml}$  → 濃度依存性
- Cidofovir  $\text{IC}_{50}$  0.15  $\mu\text{g/ml}$  → 感受性



Alemtuzumab血中濃度の検討

HLA3座不一致の同種末梢血幹細胞移植において、血  
中濃度が著しく低かった症例で拒絶を認めた。

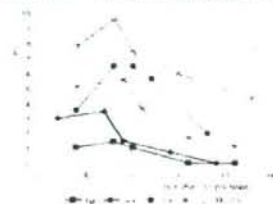


Fig. 2 Serial serum concentrations of alemtuzumab. Alemtuzumab activity was measured by indirect immune fluorescence. The lower limit of this assay for serum sam-  
ple is 0.50 ng/ml and the upper limit is 30.00 ng/ml.

VoriconazoleのCsA濃度への影響

CsAの $\text{C}_{\text{max}}$ は1.1倍、AUCは1.7倍増加したことから、VCZ  
併用時はCsA投与量を半量にすることが推奨されている。

Patient No. 1

CsA濃度	372 ng/ml	353 ng/ml	437 ng/ml	363 ng/ml
CsA投与量	100 mg iv	100 mg iv	70 mg iv	50 mg iv
VFEND投与量	0	0	680→340 mg	340 mg
CsA濃度/投与量	3.7	3.5	6.2	7.3

Patient No. 2

CsA濃度	400 ng/ml	299 ng/ml	341 ng/ml	326 ng/ml
CsA投与量	120 mg iv	100 mg iv	100 mg iv	90 mg iv
VFEND投与量	0	0	580→400 mg	400 mg
CsA濃度/投与量	3.3	3.0	3.4	3.6