

200925019A

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 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 福田 隆浩
国立がんセンター中央病院

平成 22 年 (2010 年) 3 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 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 福田 隆浩
国立がんセンター中央病院

平成 22 年 (2010 年) 3 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

- P5~7 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』
- P9~12 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』
- P13~14 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
-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-』
- P 15~16 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)』
- P 17~19 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』
- P 21~22 豊嶋 崇徳 / 九州大学病院
『慢性GVHDに関する基礎的研究』
- P 23~25 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』
- P 27~28 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』
- P 29~30 萩原 将太郎 / 国立国際医療センター戸山病院
『造血幹細胞移植患者の長期フォローアップの実態調査』
(移植後フォローアップ外来の試み)』
- P 31~37 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』
- P 39~41 森 毅彦 / 慶應義塾大学医学部
『Tacrolimus を用いた非血縁者骨髄移植後の効果的な移植片対宿主病予防法の確立』
- P 43~44 緒方 正男 / 大分大学医学部附属病院
『HHV-6 脳炎の克服を目的とした抗ウイルス療法の検討』
- P 45~49 金 成元 / 国立がんセンター中央病院
『造血幹細胞移植関連合併症を軽減させるための栄養管理に関する研究』

III. 研究成果(論文発表)の刊行一覧 P 51~60

IV. 学会発表一覧 P 61~67

V. 研究成果の刊行物(論文別刷)

I. 総括研究報告

『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』

研究代表者 福田 隆浩 国立がんセンター中央病院／特殊病棟部 医長

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、効能追加に直結する多施設共同臨床試験を行い、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多施設共同臨床試験を行い、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、医薬品医療機器総合機構(PMDA)、日本造血細胞移植学会と協働し、本研究成果と共に、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 の至適投与方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)。また薬物動態検査も含めた血縁者間同種移植および非血縁者間骨髄移植における「MMF 投与の急性 GVHD 予防効果に関する多施設共同第 II 相試験」(分担:中前・日野)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

厳格血糖管理(IGC)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「IGC 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)」(分担:金・福田)を作成し、症例登録中である。「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)」は症例登録が完了した。

(4) その他の研究

1) 造血細胞移植後の慢性 GVHD に関する基礎的研究(分担:豊嶋)、2) 免疫調整遺伝子多型の解析(分担:高見)、3) TAC を用いた非血縁骨髄移植後の効

果的な GVHD 予防に関する研究(分担:森)、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)、5) ヒトヘルペスウイルス 6 型(HHV-6)脳炎の克服を目標とした抗ウイルス療法の検討(分担:緒方)。

<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】FCN

血縁者間移植後に CMV 感染を合併して FCN 投与を受けた 320 例について詳細に解析し論文投稿した。61%の症例では FCN 使用前にガンシクロビル(GCV)が使用されていた。CMV 抗原血症に対する FCN 早期投与を受けた 248 例中、77%で消失、13%で改善を認め、CMV 感染症の breakthrough は認めなかった。腸炎などの CMV 感染症に対して FCN が投与された 65 例中、52%で症状の改善を認めた。Grade 3 以上の有害事象は電解質異常や血球減少が主なもので、腎機能障害は 3%に認めるのみであった。

本調査結果を参考資料として、厚労省および PMDA との計 5 回の面談結果を基にして、当該企業が平成 22 年 6 月に適応拡大申請を行う予定である。

また「HHV-6 による脳炎予防のための少量 FCN 投与試験」で予防投与を受けた 32 例の解析の結果、

>1x10⁴ copies/ml の高レベル HHV-6 再活性化は Historical control 51 例よりも有意に少なく(12.5% vs 33.8%)、FCN 投与群では中枢神経症状は認めなかった(0% vs 11.8%)。

【2】MMF

血縁者間移植後に MMF 投与を受けた 314 例について詳細に解析した。約半数が GVHD 予防として MMF が投与され、従来の免疫抑制剤とほぼ同等の予防効果であった。約半数が GVHD 発症後の二次治療として MMF が投与され、急性 GVHD の改善度は約 5 割、慢性 GVHD の改善度は約 2 割であった。有害事象は好中球減少、血小板減少、感染症がそれぞれ 14% に認められ、下痢が 10%、悪心が 6% で、重篤な有害事象は認めなかった。

臍帯血を用いたミニ移植において、TAC+MMF と TAC 単独の GVHD 予防効果に関する Matched pair 解析を行った。TAC+MMF 群では有意に好中球生着達成率が高く(90% vs 66%)、移植後 30 日以内の非再発死亡率が有意に低かった(0% vs 21%)。

造血幹細胞移植領域における MMF の適応拡大について厚労省研究開発振興課および PMDA と事前面談を行った結果を基にして、薬物動態検査も含めた血縁者間同種移植(予定登録数:19 例)および非血縁者間骨髄移植(予定登録数:29 例)における「MMF 投与の急性 GVHD 予防効果に関する多施設共同第 II 相試験」を作成した。

【3】ATG

血縁および非血縁者間移植時に ATG-F を使用した 177 例について全国調査を行った。ATG-F の投与量は海外の報告と比較して少量にも関わらず、非血縁骨髄移植 87 例での重症急性 GVHD は 8.8% と低率であった。

「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-F 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」は 10 施設で IRB 承認を受け、11 例が登録された(予定登録数:27 例)。

ATG-F は同種移植後の GVHD 予防として欧州で適応拡大の審査中であり、その申請資料と国内での調査結果を基に PMDA と面談を行った。

【4】真菌感染予防薬

致死的な真菌感染症のリスクが極めて高い GVHD 合併患者を対象とした「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無作為化非盲検臨床試験」は、14 施設で IRB 承認を受け、16 例が登録されている(予定登録数:各群 33 例、計 66 例)。

【5】造血幹細胞移植患者に対する IGC・栄養管理に関する研究

「IGC 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)」は予定登録数の 80 例中 47 例が、また「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)」は予定登録数の 76 例中 16 例が登録された。「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)」は予定通り 92 例の登録が終了し、次年度に解析予定である。

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 に対する二次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。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。本来は治験の枠組みでしか行われなかった PMDA との対面助言を平成 22 年 1 月に行った結果、薬物動態検査も含めた MMF 予防に関する多施設共同臨床試験を施行後に適応拡大申請を行う方針となった。

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 と計 5 回面談を行い、治験や臨床試験は行わず、平成 22 年 6 月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細胞移植後も厳格血糖管理により感染症や GVHD のリスクが減少する可能性について、世界でも初めて報告した。

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多施設共同臨床試験を行い、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。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。栄養管理に関する 3 つの臨床試験を行っている。

「非血縁者間同種骨髄移植における低用量 ATG-F を併用したミニ移植試験」と「VRCZ または ITCZ を用いた深在性真菌症発症予防試験」は現在も症例登録中であるが、造血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。

本研究により、同種造血細胞移植後の 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

Ⅱ. 分担研究報告

『 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／血液内科 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。虎の門病院でタクロリムス（TAC）単独とTAC+ミコフェノール酸モフェチル（MMF）によるGVHD予防を用いた臍帯血ミニ移植を後方視的にmatched pairを用いて比較検討した結果、TAC+MMF群で生着率が改善し、移植後早期の非再発死亡を減少させる可能性が示唆された。MMFは依然国内では保険未収載である一方、虎の門病院内のデータや、臍帯血バンクネットワークのデータから既にMMFが相当数使用されていることが示されており、移植現場で必要な薬剤であることが明らかである。

A. 研究目的

臍帯血ミニ移植は、従来の骨髄破壊的移植療法が実施不可能であり、血縁・非血縁の適切なドナーが得られない難治性造血器疾患の患者さんのほとんど全てに適応でき、治癒をもたらさうる治療法として有望であり、近年実施件数が飛躍的に増加している。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、生着達成前死亡や生着不全の割合が高いことが問題である。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。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、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。そこで本研究では、まずMMF使用状況を虎の門病院のデータで検討し、さらに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TAC+MMF群とTAC群のmatched pair間で解析し、MMFの有効性と安全性について検討することとした。

B. 研究方法

1) 虎の門病院内のMMF使用状況

虎の門病院の院内移植患者データベースから、2005年12月～2009年12月の間にMMFを用いて臍帯血移植を行った患者数と、進行中の前向き研究（虎の門病院院内臨床研究）における患者集積状況を検討

した。

2) TAC+MMF群 vs TAC群のmatched pair analysis

対象：2005年12月から2007年12月までに虎の門病院でFK+MMFによるGVHD予防を用いた臍帯血ミニ移植を施行した51歳以上の造血器疾患患者29人をFK+MMF群とし、2004年～2007年の虎の門病院のhistorical databaseからFK単独によるGVHD予防を用いた臍帯血ミニ移植のmatched-pair control（FK単独群）を1:1の割合で抽出した。移植時年齢（51-60 vs 61-70）、疾患リスク（標準 vs 高）、ECOG PS（0-1 vs 2-3）、移植前治療（Busulfanを含むもの vs それ以外）、血清学的HLAミスマッチ数（0-1 vs 2）、造血細胞移植特異的comorbidity index（HCT-CI、0-1 vs ≥ 2 ）総有核細胞数（ ≤ 2.3 vs $> 2.3 \times 10^7/\text{kg}$ ）、CD34陽性細胞数（ ≤ 0.8 vs $> 0.8 \times 10^6/\text{kg}$ ）の順にmatchingを試みた。

<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) 虎の門病院内の MMF 使用状況

虎の門病院で初めて MMF が使用して臍帯血移植がなされたのが 2005 年 12 月であった。2005 年 12 月～2009 年 12 月の間に虎の門病院で 136 名の患者さんに対してのべ 156 回の臍帯血移植が実施されていた。2009 年 1 月 29 日に院内臨床試験的研究審査小委員会により前向き試験として承認 (番号 263) され、こちらには 2009 年 7 月から 22 名が登録されていた。

2) TAC+MMF 群 vs TAC 群の matched pair analysis

① 患者背景

年齢は FK 単独群で中央値 63 (範囲 56-69) 歳、FK+MMF 群で 62 (範囲 52-70) 歳、診断名は急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫を含み、FK 単独群に慢性骨髄性白血病 3 名、FK+MMF 群に再生不良性貧血 3 名を含み、疾患リスク・移植歴の有無について、両群間に統計学的有意差は認めなかった。移植実施年が FK 単独群が 2004 年 11 名、2005 年 12 名、FK+MMF 群で 2006 年 7 名、2007 年 20 名と FK 単独群で実施年が早かった ($P<0.05$)。Matching に用いた因子に関しては、ECOG PS が 83%、移植前治療 76%、HLA 一致度 72%、HCT-CI 69%、総有核細胞数 67%、CD34 陽性細胞数 62%であった。両群間の TAC の血中濃度はトラフ値の中央値の分布・トラフ値 $\geq 10\text{ng/ml}$ 達成率共に両群間に統計学的有意差を認めなかった (それぞれ $P=0.59$ 、 $P=0.71$)。

② 好中球生着達成率

好中球数 $\geq 500/\text{ul}$ を 3 回続けて達成した最初の日を好中球生着達成日とし、FK+MMF 群で生着累積達成率は 90%、FK 単独群で 66%と有意に FK+MMF 群の生着達成率は高かった ($P=0.02$)。生着までの日数の中央値は共に 19 日であった。

③ 非再発死亡・再発率

移植後 30 日までの累積非再発死亡率は FK 単独群で 21%に及ぶ一方、FK+MMF 群は 0%であった ($P=0.01$)。移植後 100 日では FK 単独群 35%、FK+MMF 群 21%で、 $P=0.18$ と統計学的有意差は無くなった。1 年累積非再発死亡率は FK 単独群で高い傾向 (39% vs 28%) があり、1 年累積再発率は FK+MMF 群で高い傾向 (47% vs 22%) が認められたが、統計学的有意差は認めなかった (それぞ

れ $P=0.27$ 、 $P=0.15$)。

④ 全生存率・無イベント生存率

FK 群、FK+MMF 群の 1 年全生存率はそれぞれ 45%、38%で統計学的有意差は認めなかった ($P=0.91$)。1 年無イベント生存率もそれぞれ 38%、28%と、両群間で有意差を認めなかった ($P=0.87$)。

⑤ 死因解析

FK 単独群の死亡例 17 名中 11 名 (65%) は感染症・GVHD などの非再発死亡であり、うち 10 名は移植後 100 日以内であった。一方、FK+MMF 群の死亡 17 名中 8 名 (47%) が再発死亡であった。非再発死亡 9 名中 5 名が GVHD、4 名が肺合併症によるものであった。

D. 考察

虎の門病院内で、4 年間の間にすでに 156 回もの MMF を使用した臍帯血移植が成されていた。院内前向き試験にも、半年間で 22 名が登録されており、MMF 使用がほぼ standard of care の域に達している現状がわかった。2007 年に虎の門病院の松野らが日本臍帯血バンクネットワークのデータとしてアメリカ血液学会で発表したものによると、2002 年 3 月から 2006 年 8 月までの間、日本臍帯血バンクネットワークに報告された初回の臍帯血ミニ移植 777 名の内、87 名 (11%) で MMF が使用されていた。虎の門病院の状況が他の施設に当てはまるとすると、この割合はさらに増加している可能性がある。

TAC+MMF 群において、移植後超早期である 30 日以内の非再発死亡が認められなかった。これは MMF により重症な PIR に起因する死亡が減少したためと考えられた。これにより、従来から臍帯血ミニ移植で問題であった生着率が改善し、移植の安全性の向上に MMF が極めて有用であることが示された。一方で、30 日以降の主に GVHD 及び肺合併症に起因する非再発死亡と、再発死亡が発生したために、全生存率・非再発死亡率は FK 群と有意差が認められなかった。MMF の追加が、最終的な生存率向上には依然十分寄与できていないことがわかり、生着後の重症 GVHD の治療方法と、肺合併症の病因解明・治療法開発が急務であることが明らかとなった。

E. 結論

MMF の使用が、移植後超早期の非再発死亡を低下させ、臍帯血ミニ移植の安全性を高めるために極めて有効な方法であることが示された。MMF は国内で繁用される methotrexate よりも粘膜毒性が少なく、認容性に優れると同時に、粘膜障害に起因する感染症の合併を抑えることも期待され、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。後方視的なデータベース解析から、保険未承認薬である MMF が、既にたくさんの患者さんに対して使用されている現状も明らかとなった。MMF の一刻も早い保険適応収載が急がれる一方、既に臍帯血移植を必要とする患者さんにも煩雑な手続きや研究費使用などの金銭的問題なく使用できるような保険上の制度の構築が必要であると考えられた。

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 准教授

研究要旨

ミコフェノール酸モフェチル(MMF)は、同種造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病(GVHD)予防薬として欧米において多用され、その有用性が報告されつつある。本邦においてもその使用頻度は高まりつつあるが、未だその標準的投与法は確立されていない。私達がこれまで行って来た臨床試験により、同種造血幹細胞移植術において高い 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 1 日投与回数を増やす必要がある事を明らかにした。また後方視的な臨床的有用性の検討から、'pre-emptive therapy'として移植後 30 日以降も症例によっては 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事を示してきた。一方、MMF はサイトメガロウイルス抗原血症の発症頻度を増加させる可能性や移植細胞源によっては生着を遅らせる可能性がでてきた。今後、生着後早期の移植片対宿主反応予測因子の同定や、それに基づく至適 MMF 投与法の確立が、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)等のカルシニューリン阻害剤を基に、短期メトトレキサート(MTX)や抗胸腺抗体(ATG)等の併用が一般的に行われてきた。短期 MTX の代替薬としてその強力な免疫抑制効果と副作用が少ない点等から、MMF の併用が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短期 MTX と比較し、急性 GVHD に対する予防効果は同等であるが、口腔粘膜障害が有意に少なく、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 (Bolwell *et al.* BMT 2004, Neumann *et al.* BMT 2005)。また私達も、臍帯血移植 (CBT) 後の生着不全例に対し、MMF を用いて救済 CBT を行ったところ、全例生着に成功し報告してきた (Kawamori Y. *et al.* Transplantation 2007)。

一般的に、MMF の活性本体である MPA の血中濃度 (トラフ値あるいは C_{ss} (Concentration steady state)) を高く維持することで、より高い臨床効果が期待できると考えられている (Jacobson *et al.* Clin Pharm Ther 2005, Giaccone *et al.* Blood 2005, Maris *et al.* BBMT 2006)。しかし、造血幹細胞移植患者においては、固形臓器移植において推奨される血中濃度には至らず、薬物動態 (PK) が異なる事が報告されてきた (Shaw *et al.* Ther Drug Monit 2001, Ng *et al.* Ther Drug Monit 2006)。私達が行った MMF 薬物動態 (PK) 解析結果においても、臓器移植で一般的に行われている 1 日 2 回投与方法では、同種造血幹細胞移植の移植後早期において高い血中濃度を維持できないことが明らかとなった。そこで、至適 MMF 投与方法確立を目的として、2 つの PK 解析研究(承認番号: 第 400 号, 第 180035 号)を実施した。最初に、分 2 投与のまま 1 回投与量を漸増させる増量試験を行ったが、結果として目標とする AUC の上昇には至らず、投与回数の増加により、高い平均血中濃度(C_{ss})を維持できる事が明らかとなった。引き続き行った PK 解析では、1 日 3g 分 3 (1 回 17.5mg/kg) の経口投与を移植後 30 日間行った。前者の臨床試験(1 日 2 回投与群、1 回 17.5mg/kg)と比較しながら、1 日 3 回投与群の MPA

血中濃度上昇に与える影響を確認すると同時に、日本人における 1 日 3g 分 3 投与法の安全性および有用性についても実証した(Okamura A. *et al.* Int J Hematol 2008)。

また、これまで報告されてきた多くの臨床研究では、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 日以降の投与については規定されていない事が多い。私達は、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 (Day30 中止群) と 30 日以降も継続・漸減投与した患者群(継続群)とを後方視的に解析し、臨床的有用性についても比較検討してきた。本年度は、これまで行ってきた PK 解析研究で MMF を使用した移植患者さんにおける臨床的有用性について、すなわち 1 日 3 回投与や Day30 以降の pre-emptive 治療が本当に高い GVHD 予防効果が得られるのか、移植後観察期間をさらに延長し、後方視的に比較検討した。

B. 研究方法

(1) 1 日 2 回および 3 回投与群における移植ソース別臨床効果の比較

対象患者は、1 日 2 回投与群 27 名(年齢中央値：48 才、骨髓破壊的前処置患者：20 名、骨髓非破壊的前処置患者：7 名)、3 回投与群 29 名(年齢中央値：50 才、骨髓破壊的前処置患者：15 名、骨髓非破壊的前処置患者：14 名)。移植ソースとして 2 回投与群では血縁末梢血 5 名、非血縁骨髓 9 名、臍帯血 13 名が用いられ、3 回投与群では血縁末梢血 5 名、血縁骨髓 1 名、非血縁骨髓 8 名、臍帯血 15 名が用いられた。2 回投与群では、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 μ g・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症例が 12 例、また 15 例には固定量 1 回 15.4mg/kg 投与され、全症例における平均投与量は 1 日 35mg/kg であった。3 回投与群では、1 回 1000mg の固定量で分 3 投与が行われ、1 回投与量の平均は 17.3mg/kg となった。

(2) Day30 以降継続投与による Pre-emptive 効果について

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 53 名。Day30 中止群は、移植後 30 日で MMF 内服を中止した 24 名(年齢中央値：43 才、骨髓破壊的前処置患者：18 名、骨髓非破壊的前処置患者：6 名)。移植後 30 日以降漸減投与を行った群は 29 名(年齢中央値：50 才、骨髓破壊的前処置患者：16 名、骨髓非破壊的前処置患者：13 名)。臍帯血移植患者は、前者で 12 名(50%)、後者で 13 名(45%)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 投与量の漸減を行った。継続群における MMF 投与期間中央値は、58 日(43-95 日)であった。移植片対宿主反応予測因子として① HLA アリル 1 座以上の不一致ドナーよりの移植② Day30 における Stage 1 皮膚 GVHD の発症 (Grade I 以上の急性 GVHD)、③末梢血好酸球数 500/ μ l 以上、④ 37.5 $^{\circ}$ C 以上の非感染性発熱の 4 項目を重視すべき急性 GVH 反応とした(Nishikawa S. *et al.* Transpl Proc 2009)。

上記いずれの検討においても、MMF 投与の安全性については、NCI-CTCAE ver.3.0 による Grade 3 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 Grade I-IV 急性 GVHD 累積発症率を、②移植後 100 日までの Grade II-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十分な配慮を行った。

C. 研究結果

1日2回および3回投与群における移植ソース別臨床効果の比較

Grade I以上のGVHD発症率は、1日2回投与群において67.5%、1日3回投与群において63.6%と有意差は見られなかった。しかし、重症のGrade III以上のGVHD発症率はそれぞれ50.0%および28.6%と1日3回投与群において有意に低下していた。Grade II以上のGVHD発症率は1日2回投与群において35.8%、1日3回投与群において16.8%とやはり、高いMPAの血中濃度を維持しえた1日3回投与群において急性GVHDの発症はより抑制される傾向にある。特筆すべきは、HLA一致非血縁者間骨髄移植時のGrade II以上の急性GVHD発症率を40%、Grade 3以上の発症率を16%とした場合、1日2回投与でもこの急性GVHD発症率を下回る成績が得られたことである。1日3回投与ではさらにこの成績を下回る傾向が見られる。

いずれの群においても短期MTX投与で見られる重篤な口腔粘膜障害の合併は見られなかった。生存期間について、4年全生存率ならびに無病生存率は1日2回投与群においてそれぞれ62.0%および42.8%、1日3回投与群において53.7%および47.2%と両群間に差は見られなかった。また、現疾患の再発は2回投与群と3回投与群においてそれぞれ7/27例と9/29例であり、下痢を中心としたGrade III以上の消化管毒性についても2回投与群(13例48%)と3回投与群(17例58%)に有意差は見られなかった。これらの消化器症状はMMFの副作用ではなく移植前処置の影響と考えられる。また、サイトメガロウイルス抗原血症はそれぞれ17例(63%)と23例(79%)にみられ、両群において差は見られないものの発症頻度は比較的高い傾向($p=0.25$)を認めた。しかし、適切な抗ウイルス剤の使用によりウイルス感染症を発症する症例は皆無であり、臨床的に問題とならなかった。

さらに、移植ソース別に臨床効果を比較検討すると、非血縁者間骨髄移植(1日2回投与群9名および3回投与8名、それぞれの移植CD34陽性細胞数は $1.3 \times 10^8/\text{kg}$ および $1.05 \times 10^8/\text{kg}$)において好中球生着はいずれの投与方法でもほぼ同様であり、生着中央値は11日と比較的早期の生着が確認できた。しかしGVHD予防に関しては、Grade II以上のGVHDが、分2投与群では基準となる40%を上回

る50%の発症率となっており、分2投与では不十分であることが示唆された。すなわち、非血縁骨髄移植においては、分2投与では、急性GVHD予防効果が不十分となる可能性がある。

一方、臍帯血移植(1日2回投与群13名および3回投与15名、それぞれの移植CD34陽性細胞数は $1.00 \times 10^5/\text{kg}$ および $0.92 \times 10^5/\text{kg}$)においてもGrade II以上のGVHDは1日2回および3回投与群において25.0%および7.7%と両群ともに十分なGVHD予防効果は期待される。しかし好中球生着に関しては、1日3回投与群で有意に遅延することが確認され、生着中央値は2回投与群で17日であるのに対し3回投与群では22日となっていた。移植細胞数の少ないシングルユニットの臍帯血移植においては、インテンシブなMMFの投与は、生着不全は予防出来るものの、ドナー細胞の増殖抑制も同時にきたす可能性が考えられた。

Day30以降継続投与によるPre-emptive効果について

Day30でMMF内服を中止した群において、1名のみ口腔粘膜障害を認めたが、Day30以降継続投与を行った群も含め、重篤な口腔粘膜障害の合併は見られなかった。またGrade 3以上の消化管毒性については、移植後30日までにDay30中止群では11名(45.8%)に、継続群では17名(58.6%)に認めた。いずれの群においてもDay30以降では軽快しており、前処置に伴う消化器症状が主因と考えられた。すなわち、MMFの副作用と考えら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、Day30中止群17名(70.8%)、継続群22名(76.0%)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($p=0.76$)。CMV抗原血症はいずれもガンシクロビル投与により制御可能で、CMV感染症には至らなかった。原疾患の再発については、中止群9名(37.5%)、継続群7名(24.1%)であった($p=0.37$)。

一方、Grade I以上の急性GVHD累積発症率は、移植後100日目で中止群80.3%、継続群60.9%、Grade II以上の急性GVHD累積発症率は、中止群43.5%、継続群18.1%であり($p=0.037$)、MMFの継続・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Day30中止群において、移植後60日以内に発症したGrade

II 以上の急性 GVHD 対して行った MMF の治療的再投与は速やかに著効した。

D. 考察

短期 MTX の代替薬として、十分な急性 GVHD 予防効果を期待し、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(分 3 投与)が必要であることが、これまでの PK 解析研究より明らかとなってきた。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 $> 1.0\mu\text{g/ml}$ に至る症例は 1 回 17.5mg/kg の 2 回投与では 9.1%であるのに対し、1 日 3 回投与により 53%の症例が達成する。MMF1 日 3g 分 3 投与は日本人にとっても安全であり、Day30 以降の継続的な MMF の内服も、重篤な消化管毒性等の合併症を増加させることなく、安全に行える。また、MMF の副作用として消化器障害が知られているが、移植後 30 日までに見られた消化管毒性の大部分は、移植前処置による影響が強いものと予想される。day30 以降の継続・漸減投与にて、最も高い急性 GVHD 予防効果が期待できる。しかし、この度の後方視的解析により、1 日 2 回投与でも生着効果は劣らない。また、非血縁間骨髄移植では、1 日 3g 分 3 投与 + 漸減法が望ましいが、臍帯血移植では、1 日 2 回投与でも十分な臨床効果が期待できる。Day30 以降の継続投与も pre-emptive 治療として有用であるが、CMV 抗原血症に注意し可及的速やかに中止をめざす事も重要であることが明らかとなってきた。漸減投与期間については、今後も検討を行っていく必要があるが、通常 Grade II 以上の重篤な急性 GVHD の発症は、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移植

医にとって懸念となる。しかし、短期 MTX 併用に比し移植前処置等に基づく口腔粘膜障害が極めて少なく、私達の臨床研究対象患者においては、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。消化器症状の有無と吸収効率(薬物血中濃度)の間に相関は認められず、MMF 内服剤しか容易に手に入らない本邦においても十分、急性 GVHD 予防薬として用いることが可能と考えられる。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と思われる。

移植後 30 日間の MMF は、重篤な急性 GVHD 発症のみならず生着不全の予防‘prophylaxis’に対しても高い臨床効果が期待される。加えて、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’としての有用性は用いられる移植ソースによっても変わってくる可能性が高い。すなわち、移植ソースや HLA マッチ度により層別化した、より安全で有効性が担保される至適 MMF 投与方法の確立が必要と考えられる。非血縁骨髄移植では、1 回 17.5mg の 1 日 2 回投与では GVHD 予防効果が不十分な可能性があり、1 回 17.5mg の 1 日 3 回(日本人体重で 1 日 3g 分 3)投与が望ましい。臍帯血移植では、逆にインテンシブな MMF の投与で好中球生着を遅延させることから、1 日 2 回投与でも十分であると思われる。継続投与の期間についても同様に詳細な検討を行っていく必要があるが、継続投与を行う際には、CMV 再活性化に注意しながら、可及的速やかな中止を目指す必要がある。これまでの解析結果から、移植後 60 日前後が一つの目安となりうる。また MMF の‘pre-emptive therapy’は、100 日以降の慢性 GVHD 発症予防にも繋がる可能性があり、これらも評価項目とした多施設共同試験による臨床的エビデンスの確立をめざす必要がある。

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

自己免疫病の疾患感受性や抗体療法反応性への影響が示されている FCGR3A 遺伝子多型に着目し、同種移植後転帰との関連を後方的に解析した。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骨髄性血液腫瘍患者とそのドナー(99 ペア)。158V 陽性ハプロタイプ陽性(高 ADCC 活性型) vs. 158V 陰性ハプロタイプ(低 ADCC 活性型)で比較検討した。多変量解析の結果、158V 陽性の高 ADCC 型 FCGR3A ハプロタイプを有する患者は、慢性移植片対宿主病(GVHD)発症率と移植関連死亡率(TRM)が有意に低く、全生存率(OS)も優れていた。ドナー側の FCGR3A 遺伝子多型は移植後転帰に有意な影響を及ぼさなかった。このような免疫調整遺伝子多型解析は、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

先天免疫や炎症性サイトカイン、免疫機能にかかわる免疫調整遺伝子には、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。そのような遺伝子多型が、自己病やがん・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、最近の研究から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位置づけられる。同種造血細胞移植成績を低下させる主因は、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調整遺伝子多型が、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知られている免疫調整遺伝子多型による非血縁者間同種骨髄移植成績への影響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、速やかに結果が得られる点が特徴である。今回、FCGR3A(自己免疫疾患・感染免疫・分子標的治療効果に関連)遺伝子多型解析を行い、非血縁者間骨髄移植後転帰との関連を検討した。

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骨髄性血液腫瘍患者とそのドナー(99 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。

免疫調整遺伝子多型解析

TaqMan SNP 遺伝子型解析法により、患者・ドナーの免疫調整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

FCGR3A 遺伝子多型解析を行い、158V ハプロタイプ陽性(高 ADCC 型) vs. 陰性(低 ADCC 型)で比較検討した。158V ハプロタイプ保有患者は、非保有患者に比べ、移植片対宿主病(GVHD)関連の死亡率が有意に低かった(7% vs. 25%, $P=0.01$)。多変量解析の結果、158V 陽性の高 ADCC 型 FCGR3A ハプロタイプを有する患者は、慢性 GVHD 発症率と移植関連死亡率(TRM)が有意に低く、全生存率(OS)も優れていた。ドナー側の FCGR3A 遺伝子多型は移植後転帰に有意な影響を及ぼさなかった。

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、FCGR3A 遺伝子多型と移植成績との関連を検討した。その結果、FCGR3A-158V ハプロタイプを保有している患者は、慢性移植片対宿主病(GVHD)発症率と移植関連死亡率(TRM)が有意に低く、全生存率(OS)も優れていた。今後、別のコホート研究(骨髄非破壊的前処置移植など)に加え、他の免疫調整遺伝子多型の解析も予定している。将来的に、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。また、免疫調整遺伝子多型解析が理想の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。このような、免疫調整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・ドナーの免疫調整遺伝子多型解析により、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。免疫調整遺伝子多型解析は、HLA と並び、理想のドナーを選ぶ有力な基軸になる可能性がある。

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

『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）』

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 年度からプロトコルを作成し、H20 年に臨床試験を開始した。これまでに 16 症例が登録されている。進捗は予定よりも遅れており、その原因についても考察を加えた。

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。一方ボリコナゾール(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法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 あるいはプ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 200 mg 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ー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たさないこと（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、プロトコール、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。平成 21 年末までに 16 症例が登録されている。

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。これまでのところ、予定よりも進捗が遅く、自治医科大学さいたま医療センターでも一例も登録ができていない。そこで、H21 年 7 月～11 月の間に同センターで行なわれた 15 症例の同種移植について検証

したところ、非登録の理由は GVHD 非発症が 9 例、慢性 GVHD を発症したものの PSL 投与量が基準を満たしていないのが 1 例、早期再発が 1 例、生着前死亡が 1 例、VCZ による肝障害の既往が 1 例、他の無作為割付比較試験への参加が 2 例であった。急性 GVHD の発症頻度は低く、登録を促進するためには慢性 GVHD 発症例を外来でもれなく登録するよう努めることが重要であると考えられた。

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ールの作成を行った。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